



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014022856-0 A2

(22) Data do Depósito: 15/09/2014

(43) Data da Publicação: 03/05/2016
(RPI 2365)



(54) **Título:** COMPOSTOS DERIVADOS DE 2-BENZIL-2-HALOGENOMALONATOS, COMPOSIÇÃO, USO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

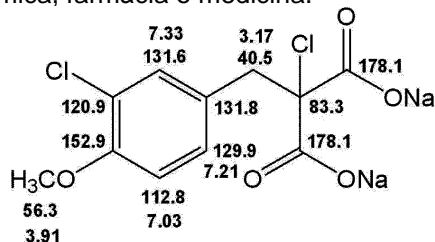
(51) **Int. Cl.:** C07C 55/08; A61K 31/194; A61P 25/22

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

(72) **Inventor(es):** JOSÉ DANIEL FIGUEROA VILLAR, ANDREIA AGUIAR VIEIRA, BRUNO GUIMARÃES MARINHO, PATRICIA DIAS FERNANDES

(74) **Procurador(es):** REMER VILLAÇA & NOGUEIRA ASSESSORIA E CONSULTORIA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL S/S LTDA.

(57) **Resumo:** COMPOSTOS DERIVADOS DE 2-BENZIL-2-HALOGENOMALONATOS, COMPOSIÇÃO, USO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS. A presente invenção descreve compostos derivados de 2-benzil-2-halogenomalonatos com efeito depressor no sistema nervoso central (SNC), composições compreendendo os ditos compostos, o uso dos compostos e o processo de obtenção dos referidos compostos. A presente invenção situa-se nos campos da química, farmácia e medicina.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSTOS DERIVADOS DE 2-BENZIL-2-HALOGENOMALONATOS,
COMPOSIÇÃO, USO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve compostos derivados de 2-benzil-2-halogenomalonatos com efeito depressor no sistema nervoso central (SNC), composições compreendendo os ditos compostos, o uso dos compostos e o processo de obtenção dos referidos compostos. A presente invenção situa-se nos campos da química, farmácia e medicina.

Antecedentes da Invenção

[0002] Os compostos químicos depressores do sistema nervoso central (CNS) compreendem os benzodiazepínicos. Alguns destes compostos possuem efeito ansiolítico, sendo utilizados como fármacos para tratamento de ansiedade e insônia. Um exemplo é o diazepam, fármaco que auxilia no relaxamento muscular e possui efeitos ansiolíticos e sedativos, sendo utilizado em procedimentos de curta sedação como, por exemplo, endoscopias.

[0003] Entretanto, trata-se de uma classe de compostos cujo uso crônico gera diversos efeitos indesejados como, por exemplo, tolerância e dependência. A tolerância manifesta-se por uma diminuição do efeito farmacológico e tal diminuição desenvolve-se com relativa rapidez nos casos de efeitos sedativo, hipnótico, anticonvulsivante e relaxante muscular. No caso da dependência, esta se desenvolve quando da descontinuação do uso ou da redução abrupta de doses terapêuticas, resultando em dois principais sintomas: efeito rebote e/ou efeito de retirada dos benzodiazepínicos.

[0004] Assim, a busca por novos compostos químicos com potencial farmacológico depressor do sistema nervoso central (SNC), mas sem a toxicidade já revelada pelos benzodiazepínicos e os efeitos rebote ou de retirada, torna-se fundamental neste campo da farmacologia e da medicina.

[0005] A busca na literatura patentária e não patentária apontou alguns documentos relevantes que serão descritos a seguir.

[0006] O documento de Vieira *et al.* (*J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 22, No. 2, 364-371, 2011) revela a síntese e avaliação *in vivo* de compostos 5-cloro-5-benzobarbituratos como depressores no sistema nervoso central (SNC).

[0007] Entretanto, a presente invenção diferente deste documento pelo fato de revelar compostos com estruturas químicas distintas daquelas reveladas no documento de Vieira *et al.* e que também não são sugeridas por tal documento. Além disso, o processo de síntese dos compostos da presente invenção também é distinto daquele utilizado em Vieira *et al.*

[0008] O documento DE1212541B revela a preparação de compostos derivados de 5-clorobarbitúricos.

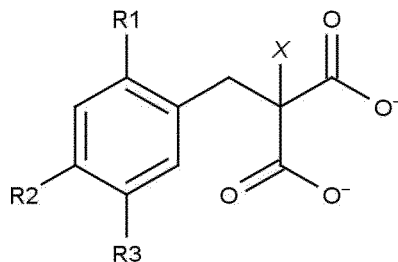
[0009] Entretanto, a presente invenção difere deste documento pelo fato de revelar compostos com estruturas químicas distintas daquelas reveladas no documento DE1212541B e que também não são sugeridas por tal documento. Também não se sugere qualquer tipo de efeito depressor do SNC ou ainda qualquer propriedade de permeabilidade da barreira hematoencefálica.

[0010] Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

[0011] Desse modo, tendo em vista que um dos problemas do estado da técnica é prover novos compostos químicos com atividade depressora do SNC e boa permeabilidade da barreira hematoencefálica e, ainda, baixa toxicidade, a presente invenção revela uma solução para este problema encontrado no estado da técnica e, além disso, revela que tais compostos possuem atividade ansiolítica.

[0012] Em um de seus aspectos, a presente invenção refere-se a compostos representados pela fórmula I



fórmula I

[0013] onde X é um halogênio

[0014] e em que:

[0015] R1 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

[0016] R2 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e R2 podendo estar ligado a R3 formando o grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

[0017] R3 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

[0018] em que n é um número inteiro que varia de 0 a 5;

[0019] e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0020] Em uma realização preferencial, a presente invenção refere-se a compostos representados pela fórmula I e em que:

- a) R1 = -F, -Cl, -Br, -I, -H ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$;
- b) R2 = -H, -F, -Cl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ou R2 é ligado a R3 formando o grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$;
- c) R3 = -F, -Cl, -Br, -I, -H ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$;

[0021] em que n varia de 0 a 5;

[0022] e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0023] Em uma realização preferencial, refere-se a compostos representados pela fórmula I e em que:

- a) R1 = F, Cl, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$;

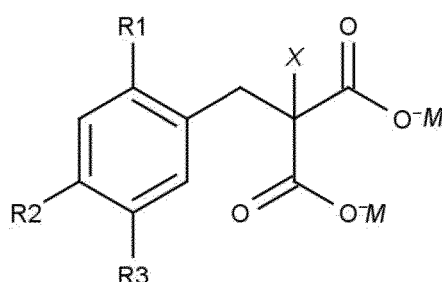
b) $R_2 = F, Cl, H, O(CH_2)_nCH_3$ ou R_2 é ligado a R_3 formando o grupo $-OCH_2O-$; e

c) $R_3 = H, F$ ou Cl ;

[0024] em que n varia de 0 a 3

[0025] e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0026] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a compostos representados pela fórmula II:



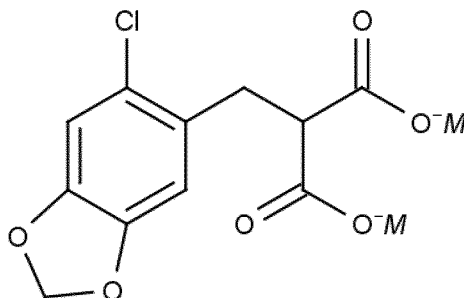
fórmula II

[0027] onde X é um halogênio e M é um contra-íon metal alcalino e em que:

- a) $R_1 = H$ ou F , $R_2 = H$ ou F e $R_3 = H$ ou F ;
- b) $R_1 = H$ ou F , $R_2 = OCH_3$ e $R_3 =$ halogênio;
- c) $R_1 = OCH_2CH_3$, $R_2 = H$ ou F e $R_3 =$ halogênio;
- d) $R_1 =$ halogênio, $R_2 = H$ ou F e $R_3 = H$ ou F ;
- e) $R_1 = H$ ou F , $R_2 =$ halogênio ou F e $R_3 = H$ ou F ; ou
- f) $R_1 =$ halogênio e R_2 é ligado a R_3 formando o grupo $-OCH_2O-$.

[0028] Em uma realização preferencial, a presente invenção refere-se a compostos representados pela fórmula II e em que:

- a) $R_1 = H$, $R_2 = H$ e $R_3 = H$;
- b) $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$ e $R_3 = Cl$;
- c) $R_1 = OCH_2CH_3$, $R_2 = H$ e $R_3 = Cl$;
- d) $R_1 = Cl$, $R_2 = H$ e $R_3 = H$;
- e) $R_1 = H$, $R_2 = Cl$ e $R_3 = H$; ou
- f) é o composto representado pela fórmula III



fórmula III

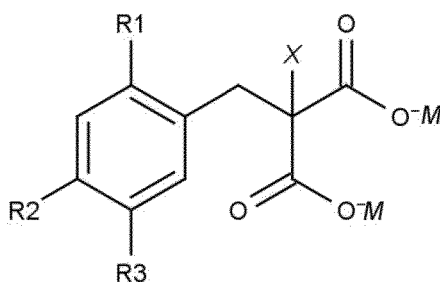
[0029] quando $R_1 = \text{Cl}$ e R_2 é ligado a R_3 formando o grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

[0030] Em uma realização preferencial, a presente invenção refere-se a compostos representados pela fórmula II e em que o halogênio X é escolhido do grupo consistindo de Cl , Br , I e F e o contra-íon metal alcalino é escolhido do grupo consistindo de: Li^+ , Na^+ e K^+ .

[0031] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- a) pelo menos o composto representado pela fórmula I, fórmula II ou fórmula III; e
- b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0032] Em uma realização preferencial, a composição farmacêutica compreende o composto representado pela fórmula II:



fórmula II

[0033] onde $X = \text{Cl}$ e $M = \text{Li}^+$, Na^+ ou K^+ e em que:

- a) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$ e $R_3 = \text{H}$;
- b) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$ e $R_3 = \text{Cl}$;
- c) $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ e $R_3 = \text{Cl}$;

d) R1 = Cl, R2 = H e R3 = H;

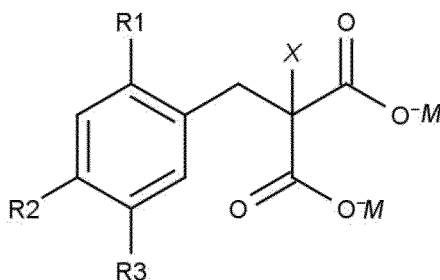
e) R1 = H, R2 = Cl e R3 = H; ou

f) R1 = Cl e R2 é ligado a R3 formando o grupo -OCH₂O-;

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0034] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso do composto representado pela fórmula I, fórmula II ou fórmula III no preparo de uma composição farmacêutica de efeito farmacológico ansiolítico e/ou tranquilizante e/ou sedativo.

[0035] Em uma realização preferencial, a presente invenção refere-se ao uso de composição farmacêutica compreendendo pelo menos o composto de fórmula II



fórmula II

[0036] Em uma realização preferencial, a presente invenção refere-se ao uso da composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula II e em que X = Cl e M = Li⁺, Na⁺ ou K⁺ e em que:

a) R1 = H, R2 = H e R3 = H;

b) R1 = H, R2 = OCH₃ e R3 = Cl;

c) R1 = OCH₂CH₃, R2 = H e R3 = Cl;

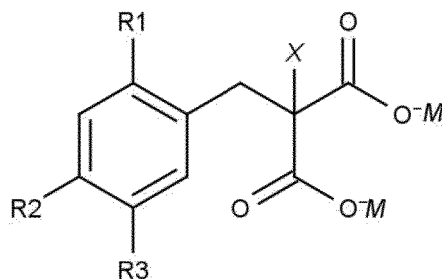
d) R1 = Cl, R2 = H e R3 = H;

e) R1 = H, R2 = Cl e R3 = H; ou

f) R1 = Cl e R2 é ligado a R3 formando o grupo -OCH₂O-;

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0037] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um processo de obtenção dos compostos representados pela fórmula II



fórmula II

onde $X = \text{Cl}$ e $M = \text{Li}^+$, Na^+ ou K^+ e em que:

- a) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- b) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{OCH}_3$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- c) $\text{R1} = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- d) $\text{R1} = \text{Cl}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- e) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{Cl}$ e $\text{R3} = \text{H}$; ou
- f) $\text{R1} = \text{Cl}$ e R2 é ligado a R3 formando o grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

[0038] compreendendo as etapas de:

[0039] 1) Reagir os compostos definidos pela fórmula (A) com o composto de fórmula (B) na presença de uma mistura de solventes organicamente aceitável, sob refluxo;

[0040] 2) Reagir o produto obtido na etapa 1), produto este definido pela fórmula (C), com um agente redutor em um solvente organicamente aceitável;

[0041] 3) Reagir o produto obtido na etapa 2), produto este definido pela fórmula (D), com um reagente definido pela fórmula (E); e

[0042] 4) Realizar a hidrólise do produto obtido na etapa 3), produto este definido pela fórmula (F), em presença de uma base de metal alcalino e água, obtendo-se um composto definido pela fórmula (G).

[0043] Em uma realização preferencial, o agente redutor da etapa 2) é o borohidreto de sódio ou borohidreto de potássio e o solvente organicamente aceitável é etanol.

[0044] Em uma realização preferencial, a base de metal alcalino da etapa 4) é hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

Breve Descrição das Figuras

[0045] A figura 1 mostra os dados de deslocamento químico de ^1H e ^{13}C RMN para o composto sintetizado 7C, 2-benzil-2-cloromalonato.

[0046] A figura 2 mostra os efeitos dos compostos sintetizados no teste de performance rota-rod. O gráfico representa o número de quedas por camundongo. A dose testada para os compostos foi de 30 mg/kg (p.o.) e para o diazepam foi 5 mg/kg (s.c.); $n = 6$ por grupo. O grupo A refere-se ao grupo controle; o grupo B refere-se ao grupo que recebeu diazepam. Demais grupos 7A a 7F refere-se aos grupos que receberam os compostos sintetizados.

[0047] A figura 3 mostra os efeitos dos compostos sintetizados no teste de campo aberto. O gráfico representa o número de quadrados cruzados por camundongo. A dose testada para os compostos foi de 30 mg/kg (p.o.) e para o diazepam foi 5 mg/kg (s.c.); $n = 6$ por grupo. O grupo A refere-se ao grupo controle; o grupo B refere-se ao grupo que recebeu diazepam. Demais grupos 7A a 7F refere-se aos grupos que receberam os compostos sintetizados.

[0048] A figura 4 mostra os efeitos dos compostos sintetizados no teste de campo aberto. O gráfico representa o tempo de o camundongo estar em pé. A dose testada para os compostos foi de 30 mg/kg (p.o.) e para o diazepam foi 5 mg/kg (s.c.); $n = 6$ por grupo. O grupo A refere-se ao grupo controle; o grupo B refere-se ao grupo que recebeu diazepam. Demais grupos 7A a 7F refere-se aos grupos que receberam os compostos sintetizados.

[0049] A figura 5 mostra os efeitos dos compostos sintetizados no teste de campo aberto. O gráfico representa o tempo de *grooming* dos camundongos. A dose testada para os compostos foi de 30 mg/kg (p.o.) e para o diazepam foi 5 mg/kg (s.c.); $n = 6$ por grupo. O grupo A refere-se ao grupo controle; o grupo B refere-se ao grupo que recebeu diazepam. Demais grupos 7A a 7F refere-se aos grupos que receberam os compostos sintetizados.

[0050] A figura 6 mostra os efeitos dos compostos sintetizados no teste de labirinto em cruz elevado. O gráfico representa o tempo de permanência dos camundongos nos braços abertos. A dose testada para os compostos foi de 30 mg/kg (p.o.) e para o diazepam foi 5 mg/kg (s.c.); $n = 6$ por grupo. O grupo A refere-se ao grupo controle; o grupo B refere-se ao grupo que recebeu

diazepam. Demais grupos 7A a 7F refere-se aos grupos que receberam os compostos sintetizados.

[0051] A figura 7 mostra os efeitos dos compostos sintetizados no teste de labirinto em cruz elevado. O gráfico representa o número de entradas dos camundongos nos braços abertos. A dose testada para os compostos foi de 30 mg/kg (p.o.) e para o diazepam foi 5 mg/kg (s.c.); n = 6 por grupo. O grupo A refere-se ao grupo controle; o grupo B refere-se ao grupo que recebeu diazepam. Demais grupos 7A a 7F refere-se aos grupos que receberam os compostos sintetizados.

[0052] A figura 8 mostra o espectro de IV do composto 7A.

[0053] A figura 9 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto 7A.

[0054] A figura 10 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto 7A.

[0055] A figura 11 mostra o espectro de IV do composto 7B.

[0056] A figura 12 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto 7B.

[0057] A figura 13 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto 7B.

[0058] A figura 14 mostra o espectro de IV do composto 7C.

[0059] A figura 15 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto 7C.

[0060] A figura 16 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto 7C.

[0061] A figura 17 mostra o espectro de IV do composto 7D.

[0062] A figura 18 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto 7D.

[0063] A figura 19 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto 7D.

[0064] A figura 20 mostra o espectro de IV do composto 7E.

[0065] A figura 21 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto 7E.

[0066] A figura 22 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto 7E.

[0067] A figura 23 mostra o espectro de IV do composto 7F.

[0068] A figura 24 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto 7F.

[0069] A figura 25 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto 7F.

Descrição Detalhada da Invenção

[0070] A presente invenção revela compostos com elevada solubilidade em água e outros solventes polares que um técnico no assunto facilmente identificaria. Assim, levando-se em consideração a elevada solubilidade em

água, pode-se entender também que apresentam elevada capacidade de permeação da barreira hematoencefálica.

[0071] Além disso, são menos tóxicos do que os benzodiazepínicos, como mostram os resultados experimentais em camundongos. Apresentam também fácil administração via oral.

[0072] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção sem, contudo, limitar o escopo da mesma.

[0073] Agentes redutores

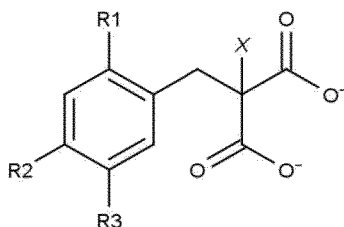
[0074] No contexto do presente pedido de patente, deve-se entender que agentes redutores compreendem agentes redutores fortes, ou seja, com elevado potencial redutor (baixa eletronegatividade), tais como hidretos e boroidretos de metais alcalinos e alcalinos terrosos. Por exemplo: hidreto de sódio, boroidreto de sódio, hidreto de potássio, boroidreto de potássio, hidreto de lítio, boroidreto de lítio.

[0075] Efeito depressor do sistema nervoso central (SNC)

[0076] No contexto do presente pedido de patente, deve-se entender que o efeito depressor do sistema nervoso central (SNC) refere-se a uma depressão fisiológica do SNC resultante de uma droga, composto químico ou fármaco e que pode resultar em alterações como: redução da frequência respiratória, redução da frequência cardíaca, dentre outros efeitos comuns que ocorrem com compostos químicos depressores do SNC.

[0077] Compostos, composições, usos e processo

[0078] A presente invenção provê compostos representados pela fórmula I:



fórmula I

[0079] onde X é um halogênio

[0080] e em que:

[0081] R1 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

[0082] R2 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e R2 podendo estar ligado a R3 formando o grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

[0083] R3 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

[0084] em que n é um número inteiro que varia de 0 a 5;

[0085] e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0086] Em uma realização preferencial, a presente invenção refere-se aos compostos representados pela fórmula I e em que:

a) R1 = F, Cl, Br, I, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 5;

b) R2 = H, F, Cl ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 5; e

c) R3 = F, Cl, Br, I, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 5;

ou em que:

a) R1 = F, Cl, Br, I, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 5; e

b) R2 é ligado a R3 formando o grupo OCH_2O ;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0087] Em uma realização preferencial, refere-se aos compostos representados pela fórmula I e em que:

a) R1 = F, Cl, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 3;

b) R2 = F, Cl, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 3; e

c) R3 = H, F, Cl;

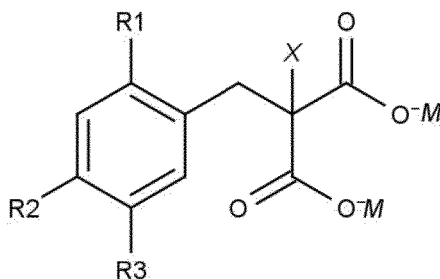
ou em que:

a) R1 = F, Cl, H ou $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e em que n varia de 0 a 3; e

b) R2 é ligado a R3 formando o grupo OCH_2O ;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0088] A presente invenção também se refere aos compostos representados pela fórmula II:



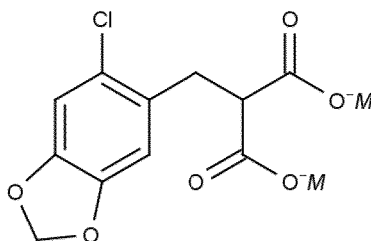
fórmula II

[0089] onde X é um halogênio e M é um contra-íon metal alcalino e em que:

- a) $R1 = H$ ou F , $R2 = H$ ou F e $R3 = H$ ou F ;
- b) $R1 = H$ ou F , $R2 = OCH_3$ e $R3 = \text{halogênio}$;
- c) $R1 = OCH_2CH_3$, $R2 = H$ ou F e $R3 = \text{halogênio}$;
- d) $R1 = \text{halogênio}$, $R2 = H$ ou F e $R3 = H$ ou F ;
- e) $R1 = H$ ou F , $R2 = \text{halogênio}$ ou F e $R3 = H$ ou F ; ou
- f) $R1 = \text{halogênio}$ e $R2$ é ligado a $R3$ formando o grupo OCH_2O .

[0090] Em uma realização preferencial, refere-se aos compostos representados pela fórmula II e em que:

- a) $R1 = H$, $R2 = H$ e $R3 = H$;
- b) $R1 = H$, $R2 = OCH_3$ e $R3 = Cl$;
- c) $R1 = OCH_2CH_3$, $R2 = H$ e $R3 = Cl$;
- d) $R1 = Cl$, $R2 = H$ e $R3 = H$;
- e) $R1 = H$, $R2 = Cl$ e $R3 = H$; ou
- f) é o composto representado pela fórmula III



fórmula III

quando $R1 = Cl$ e $R2$ é ligado a $R3$ formando o grupo $-OCH_2O-$;

[0091] Em uma outra realização preferencial, refere-se aos compostos representados pela fórmula II e em que o halogênio X é escolhido do grupo

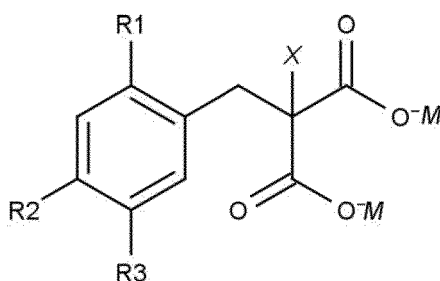
consistindo de Cl, Br, I e F e o contra-íon metal alcalino é escolhido do grupo consistindo de: Li^+ , Na^+ e K^+ .

[0092] A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo:

a) pelo menos o composto representado pela fórmula I, fórmula II ou pela fórmula III; e

b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0093] Em uma realização preferencial, refere-se aos compostos representados pela fórmula II:



fórmula II

onde $X = \text{Cl}$ e $M = \text{Li}^+$, Na^+ ou K^+ e em que:

a) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;

b) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{OCH}_3$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;

c) $\text{R1} = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;

d) $\text{R1} = \text{Cl}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;

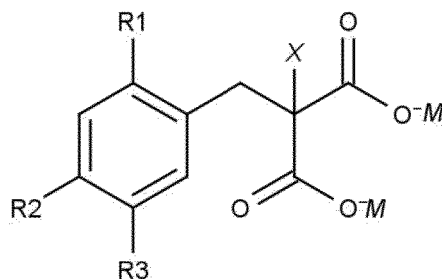
e) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{Cl}$ e $\text{R3} = \text{H}$; ou

f) $\text{R1} = \text{Cl}$ e R2 é ligado a R3 formando o grupo OCH_2O ;

e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0094] A presente invenção também se refere ao uso do composto de fórmula I ou II no preparo de uma composição farmacêutica de efeito farmacológico ansiolítico e/ou tranquilizante e/ou sedativo.

[0095] Em uma realização preferencial, a composição farmacêutica compreende pelo menos o composto de fórmula II



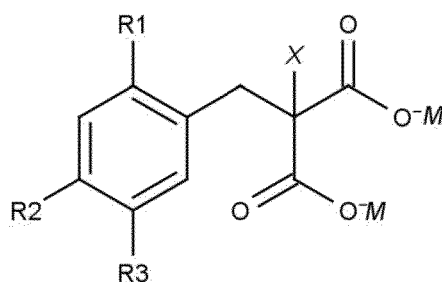
fórmula II

[0096] Em uma realização preferencial, a composição farmacêutica compreende um composto de fórmula II e em que $X = \text{Cl}$ e $M = \text{Li}^+$, Na^+ ou K^+ e em que:

- a) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- b) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{OCH}_3$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- c) $\text{R1} = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- d) $\text{R1} = \text{Cl}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- e) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{Cl}$ e $\text{R3} = \text{H}$; ou
- f) $\text{R1} = \text{Cl}$ e R2 é ligado a R3 formando o grupo OCH_2O ;

e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0097] É um outro aspecto da presente invenção um processo de obtenção dos compostos representados pela fórmula II



fórmula II

onde $X = \text{Cl}$ e $M = \text{Li}^+$, Na^+ ou K^+ e em que:

- a) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- b) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{OCH}_3$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- c) $\text{R1} = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;

d) R1 = Cl, R2 = H e R3 = H;

e) R1 = H, R2 = Cl e R3 = H; ou

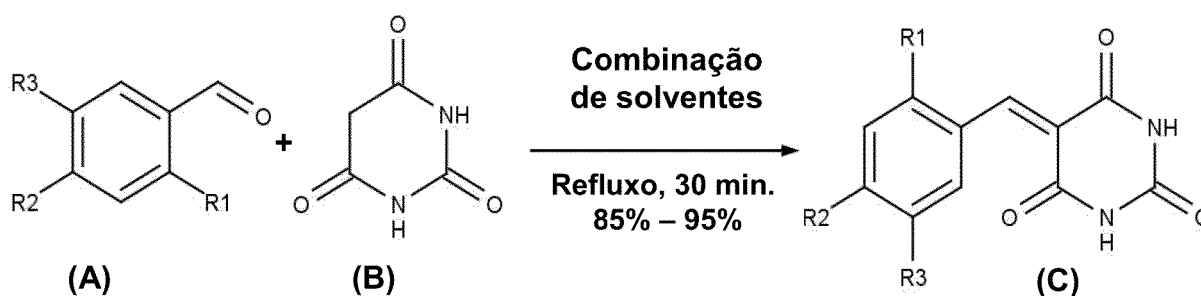
f) R1 = Cl e R2 é ligado a R3 formando o grupo OCH₂O;

[0098] O referido processo de obtenção dos compostos representados pela fórmula II compreende as seguintes etapas:

[0099] Etapas 1 – Reação de condensação dos benzaldeídos com ácido barbitúrico para obtenção dos respectivos benzilidenos barbitúricos

[0100] Inicialmente houve a reação entre o benzaldeído representado pela fórmula A com o ácido barbitúrico representado pela fórmula B, sob refluxo por aproximadamente 30 minutos e obtendo-se um rendimento entre 85% e 95% inclusive. Os solventes utilizados na reação entre A e B foram água e etanol.

[0101] O produto obtido pela reação entre os compostos representados pelas fórmulas A e B é o respectivo barbiturato benzilideno, representado pela fórmula C, como segue:



[0102] As combinações testadas para os substituintes R1, R2 e R3 foram:

- R1 = halogênio, sendo que, neste caso em específico, R2 e R3 estão ligados entre si formando a ponte OCH₂O (grupo dioximetileno);
- R1 = H ou F, R2 = H ou F e R3 = H ou F;
- R1 = H ou F, R2 = OCH₃ e R3 = halogênio;
- R1 = OCH₂CH₃, R2 = H ou F e R3 = halogênio;
- R1 = halogênio, R2 = H ou F e R3 = H ou F;
- R1 = H ou F, R2 = halogênio ou F e R3 = H ou F;

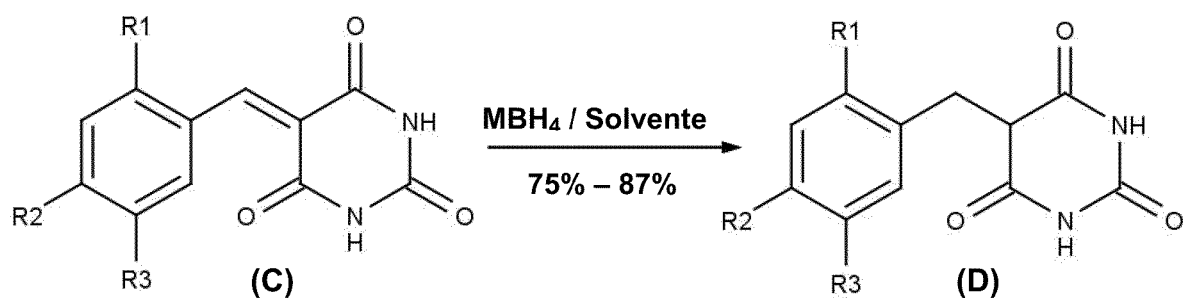
[0103] Os solventes que podem ser utilizados nesta etapa são: água, álcoois de cadeia ramificada ou não (metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, hexanol, dentre outros), éteres (éter metílico, éter dietílico,

éter propílico, dentre outros). Os referidos solventes podem ser combinados. Por exemplo, a combinação do solvente água com o solvente etanol, em variadas proporções aceitas do ponto de vista reacional.

[0104] O composto representado pela fórmula C obtido com elevado rendimento foi então utilizado como material de partida para a etapa 2.

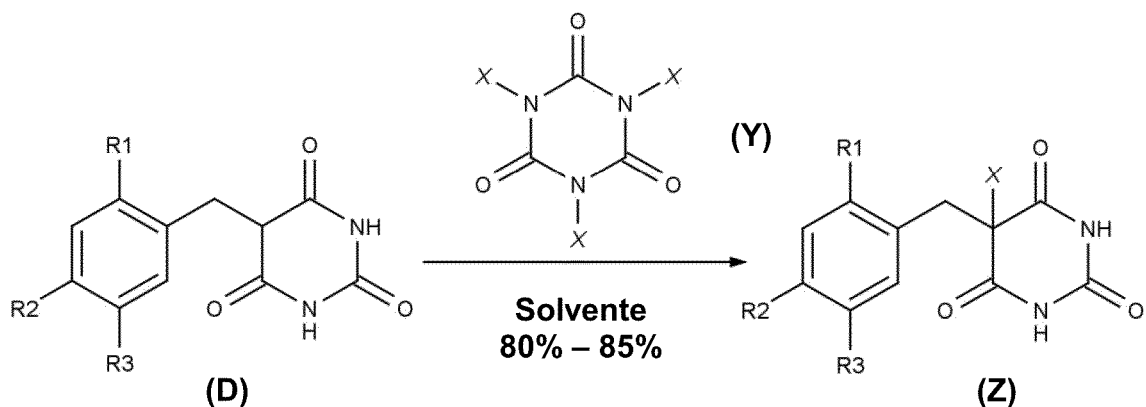
[0105] Etapa 2 – Redução dos intermediários benzilidenos barbitúricos com borohidreto de metais alcalinos

[0106] O composto representado pela fórmula C da etapa 1 foi então submetido a uma reação de redução com um forte redutor (borohidreto de sódio). Desse modo, a dupla ligação C – C polarizada foi reduzida, gerando-se os compostos representados pela fórmula D, e que foram então utilizados como materiais de partida para a etapa 3.



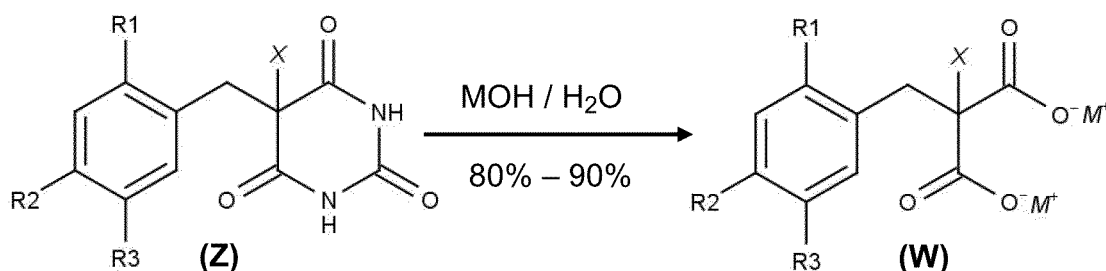
[0107] MBH_4 refere-se a um borohidreto de metal alcalino, por exemplo, borohidreto de sódio, lítio ou potássio. Solvente refere-se, nesta etapa, para qualquer álcool ramificado ou não (metanol, etanol, propanol, butanol, dentre outros) e água.

[0108] Etapa 3 – Obtenção dos 5-halogeno-5-benzilbarbituratos



[0109] Os compostos representados pela fórmula D (obtidos na etapa 2) são então tratados com o ácido isocianúrico trihalogenado representado pela fórmula Y, obtendo-se desse modo os compostos 5-halogeno-5-benzilbarbituratos, representados pela fórmula Z. Os solventes para esta etapa da reação compreendem os álcoois como: metanol, etanol, propanol, butanol, água, dentre outros.

[0110] Etapa 4 – Obtenção dos 2-benzil-2-halogenomalonatos



[0111] Os compostos obtidos na etapa anterior (etapa 3) foram convertidos para os respectivos 2-benzil-2-halogenomalonatos (representados pela fórmula W) por reação de hidrólise com hidróxido de metal alcalino, em solvente água à temperatura ambiente.

[0112] Os compostos de fórmula W podem ser purificados por extração com álcoois e éteres compreendendo álcool metílico, álcool etílico, álcool propílico, álcool isopropílico, éter metílico, éter etílico, éter propílico, dentre outros.

[0113] Os compostos de fórmula W, purificados ou não, apresentam ótima solubilidade em solventes polares como, por exemplo, em água.

[0114] MOH corresponde a uma base alcalina. Por exemplo, NaOH e KOH. Ainda, pode-se utilizar base de metais alcalino terrosos, como Mg(OH)₂ e Ca(OH)₂.

[0115] Exemplo 1. Realização Preferencial

[0116] Breve resumo do exemplo 1 da realização preferencial

[0117] Os compostos 2-benzil-2-cloromalonato sódicos e seus análogos foram planejados inicialmente como potenciais compostos que atuam no sistema nervoso central (SNC). Tais compostos foram sintetizados em quatro etapas

com rendimentos globais de 78 a 88% e caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN), infra-vermelho (IV) e análise elementar.

[0118] Os compostos 2-benzil-2-cloromalonato sódicos e seus análogos foram avaliados em camundongos por meio dos seguintes testes: teste de desempenho rota-rod (também denominado *rotarod performance*), teste no labirinto em cruz elevado (*elevated plus-maze*) e teste do campo aberto (*open-field test*). Os resultados de cada um dos referidos testes foram comparados aos resultados obtidos com os camundongos tratados com diazepam.

[0119] Com base nos resultados obtidos *in vivo*, nota-se claramente a atividade potencial dos compostos sintetizados e seus análogos como agentes terapêuticos em desordens psicológicas e/ou psiquiátricas e, em específico, devido aos efeitos ansiolíticos de tais compostos.

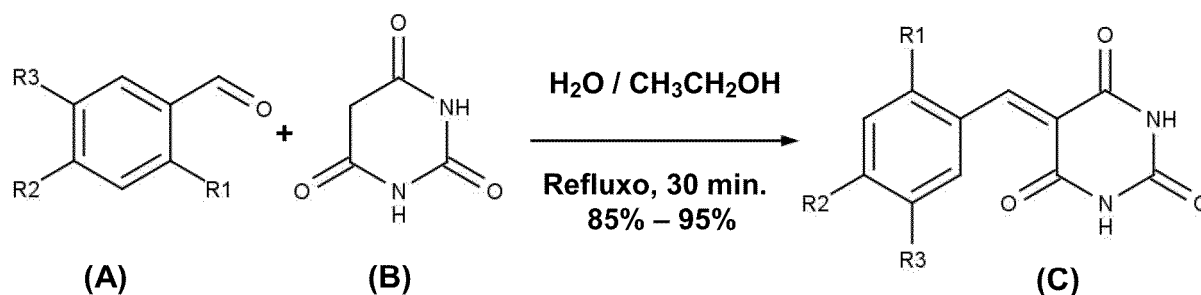
[0120] Processo de obtenção dos compostos

[0121] Os compostos 2-benzil-2-cloromalonato sódicos foram obtidos por um processo de quatro etapas de síntese, com rendimentos globais entre 41 e 65%. As quatro etapas do processo de obtenção dos compostos estão indicadas a seguir:

[0122] Etapa 1 – Reação de condensação dos benzaldeídos com ácido barbitúrico para obtenção dos respectivos benzilidenos barbitúricos

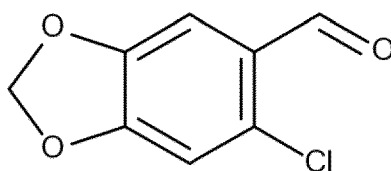
[0123] Inicialmente houve a reação entre o benzaldeído representado pela fórmula A com o ácido barbitúrico representado pela fórmula B, sob refluxo por aproximadamente 30 minutos e obtendo-se um rendimento entre 85% e 95% inclusive. Os solventes utilizados na reação entre A e B foram água e etanol.

[0124] O produto obtido pela reação entre os compostos representados pelas fórmulas A e B é o respectivo barbiturato benzilideno, representado pela fórmula C, como segue:



[0125] As combinações testadas para os substituintes R1, R2 e R3 foram:

a) R1 = Cl, e R2 está ligado a R3 formando a ponte OCH₂O (grupo dioximetileno), resultando no composto de partida de fórmula A1, como segue:



Fórmula A1

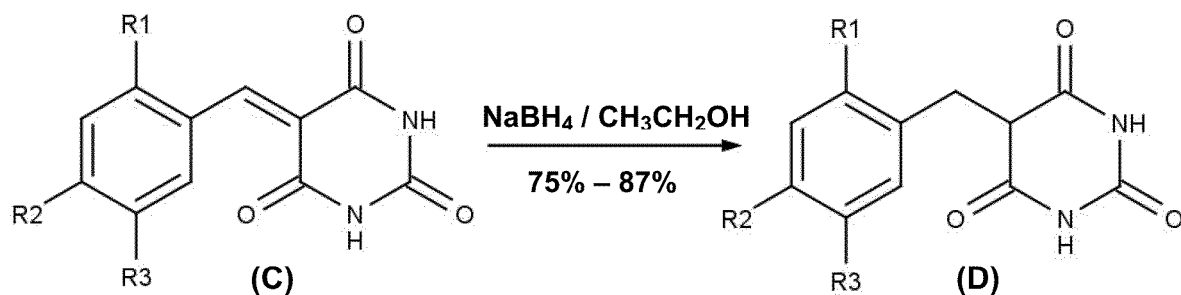
- b) R1 = H, R2 = H e R3 = H;
- c) R1 = H, R2 = OCH₃ e R3 = Cl;
- d) R1 = OCH₂CH₃, R2 = H e R3 = Cl;
- e) R1 = Cl, R2 = H e R3 = H;
- f) R1 = H, R2 = Cl e R3 = H;

[0126] Assim, para cada uma das combinações indicadas acima, foi sintetizado o barbiturato benzilideno correspondente, partindo-se da reação entre os compostos representados pelas fórmulas A e B.

[0127] O composto representado pela fórmula C obtido com elevado rendimento foi então utilizado como material de partida para a etapa 2.

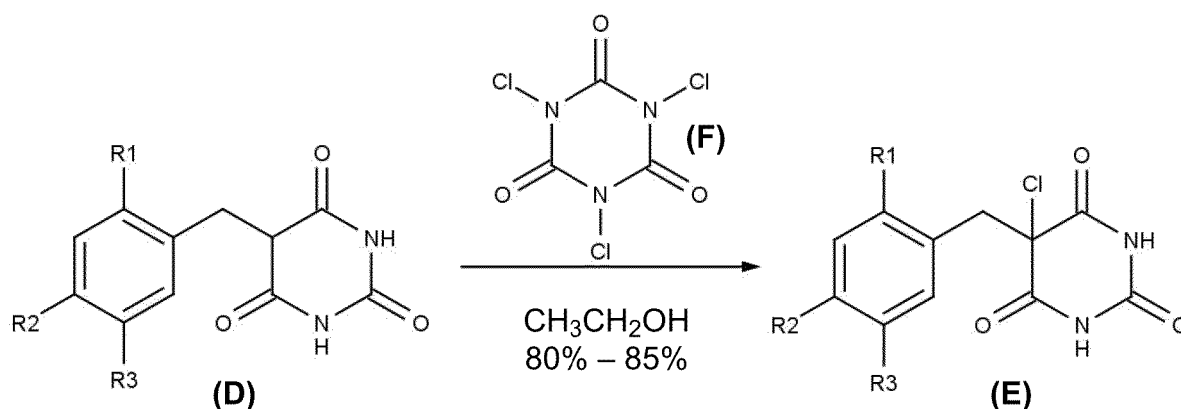
[0128] Etapa 2 – Redução dos intermediários benzilidenos barbitúricos com borohidreto de sódio

[0129] O composto representado pela fórmula C da etapa 1 foi então submetido a uma reação de redução com um forte redutor (boroidreto de sódio). Desse modo, a dupla ligação C – C polarizada foi reduzida, gerando-se os compostos representados pela fórmula D, e que foram então utilizados como materiais de partida para a etapa 3.



[0130] A reação de redução da dupla ligação C – C ocorreu com rendimento entre 75% e 87% inclusive. O solvente utilizado nesta etapa o etanol.

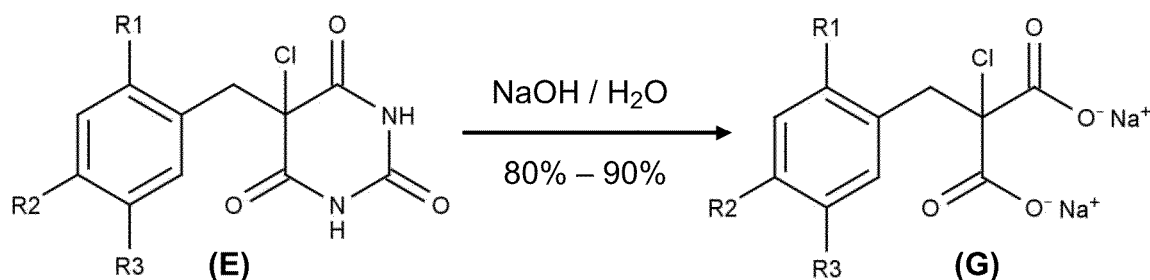
[0131] Etapa 3 – Obtenção dos 5-cloro-5-benzilbarbituratos



[0132] Os compostos representados pela fórmula D (obtidos na etapa 2) foram então tratados com o ácido tricloroisocianúrico representado pela fórmula F, obtendo-se desse modo os compostos 5-cloro-5-benzilbarbituratos, representados pela fórmula E.

[0133] O solvente utilizado na reação foi etanol e o rendimento global da reação foi de 80% a 85% inclusive.

[0134] Etapa 4 – Obtenção dos 2-benzil-2-cloromalonatos de sódio



[0135] Os compostos obtidos na etapa anterior (etapa 3) foram convertidos para os respectivos 2-benzil-2-cloromalonatos de sódio (representados pela fórmula G) por reação de hidrólise com hidróxido de sódio (NaOH), em solvente água a 25°C e com rendimento global entre 80% a 90% inclusive.

[0136] Os compostos de fórmula G foram purificados por extração com éter etílico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

[0137] Os compostos de fórmula G, purificados ou não, mostraram-se com boa solubilidade em água e foram feitos testes de caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia por infravermelho (IV) e análise elementar (carbono, hidrogênio e nitrogênio).

[0138] Sobre a metodologia de síntese utilizada (compreendendo as etapas de 1 a 4) quando comparada à metodologia alternativa de síntese dos mesmos compostos

[0139] A metodologia sintética foi utilizada por ter sido o procedimento mais eficiente e com mais altos rendimentos.

[0140] Os mesmos produtos poderiam ter sido preparados pela condensação dos respectivos benzaldeídos com dietilmalonato, seguido da etapa de redução da dupla ligação C – C com boroidreto de sódio. A forma reduzida é então submetida à cloração com ácido tricloisocianúrico e hidrolisado com água e hidróxido de sódio. Entretanto, nesta metodologia alternativa de preparação, todas as etapas resultam em baixos rendimentos quando comparados aos testes realizados e revelados neste pedido de patente com ácido barbitúrico.

[0141] A mais importante diferença entre a metodologia adotada e a metodologia alternativa de preparação ocorreu na etapa de hidrólise: o anel do ácido barbitúrico foi hidrolisado com rendimentos entre 80% – 90% inclusive, sendo bastante superiores à hidrólise com dietilmalonato.

[0142] A estrutura final dos produtos foi confirmada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Por exemplo, os valores de deslocamento químico obtidos por RMN para o composto 7C estão apresentados na figura 1.

[0143] Dados de caracterização dos compostos sintetizados (resultados de análises por infravermelho – IV; análises por ressonância magnética nuclear – RMN e; de análises elementares)

[0144] Foram obtidos os espectros de IV e RMN dos compostos sintetizados, além dos resultados de análise elementar para os referidos compostos sintetizados. Os dados de análise por infravermelho – IV e de ressonância magnética nuclear –RMN estão indicados nas figuras 8 a 25. Os resultados das análise elementares para cada um dos compostos sintetizados estão indicados abaixo:

[0145] Análise Elementar – Resultados obtidos para cada um dos compostos sintetizados (resultado calculado e resultado encontrado)

[0146] MM refere-se à massa molar de cada composto

[0147] Composto 7A

$C_{11}H_6O_6Cl_2Na_2$ MM 363.02 g/mol. Calculado: C 36.4%; H 1.7%. Encontrado: C 34.2%; H 2.2%.

[0148] Composto 7B

$C_{10}H_7O_4ClNa_2$ MM 284.56 g/mol. Calculado: C 42.2%; H 2.5%. Encontrado: C 41.6%; H 2.9%.

[0149] Composto 7C

$C_{11}H_8O_5Cl_2Na_2$ MM 349.03 g/mol. Calculado: C 37.8%; H 2.3%. Encontrado: C 36.5%; H 2.9%.

[0150] Composto 7D

$C_{12}H_{10}O_5Cl_2Na_2$ MM 363.06 g/mol. Calculado: C 39.7%; H 2.8%. Encontrado: C 38.5% H 3.1%.

[0151] Composto 7E

$C_{10}H_6O_4Cl_2Na_2$ MM 318.98 g/mol. Calculado: C 37.6%; H 1.9%. Encontrado: C 36.8%; H 2.5%.

[0152] Composto 7F

$C_{10}H_6O_4Cl_2Na_2$ MM 318.98 g/mol. Calculado: C 37.6%; H 1.9%. Encontrado: C 36.1%; H 2.8%.

[0153] Desenho do estudo experimental em camundongos para avaliar a atividade depressora no sistema nervoso central (SNC)

[0154] Os compostos sintetizados foram avaliados como depressores do SNC utilizando-se os modelos de teste de desempenho rota-rod (também denominado *rotarod performance*), teste no labirinto em cruz elevado (*elevated plus-maze*) e teste do campo aberto (*open-field test*).

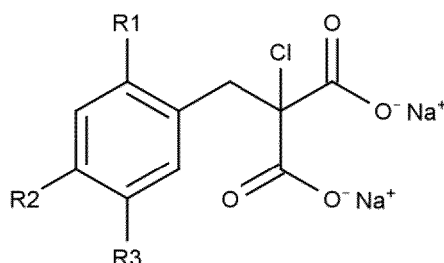
[0155] Em todos os experimentos, o controle negativo foi a água (grupo A) e o controle positivo foi o diazepam (grupo B).

[0156] Os experimentos foram conduzidos em camundongos albino-suíços machos com massa corporal entre 20g e 24g. Os animais foram alojados em gaiolas de arame à temperatura ambiente e expostos um ciclo de 12 horas de luz e 12 horas de ausência de luz. Os animais tiveram livre acesso à dieta normal e água de torneira foi dado *ad libitum*. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal do Rio de Janeiro sob o número DFBCICB-015.

[0157] Os grupos controle e experimental consistiram de 6 animais cada. Os compostos investigados foram administrados por via oral (p.o.) e o diazepam foi administrado por via subcutânea (s.c.), como suspensão em PBS (tampão fosfato-salino).

[0158] Compostos sintetizados e testados *in vivo* (testes em camundongos)

[0159] Os compostos sintetizados e testados *in vivo* são representados pela fórmula G1 a seguir:



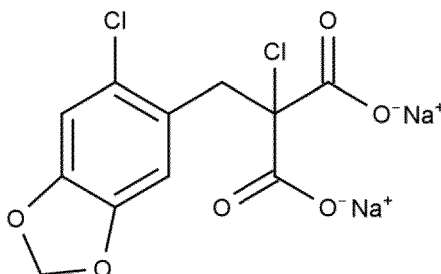
Fórmula G1

[0160] Os compostos sintetizados e testados *in vivo* estão indicados na tabela 1 a seguir (trata-se da mesma estrutura química para todos os compostos, estrutura química esta que é a indicada acima, exceto as substituições R1, R2 e R3, que estão indicadas na tabela 1).

Tabela 1 – Compostos sintetizados e testados *in vivo*

Composto	R1	R2	R3
7A	Cl	OCH ₂ O	
7B	H	H	H
7C	H	OCH ₃	Cl
7D	OCH ₂ CH ₃	H	Cl
7E	Cl	H	H
7F	H	Cl	H

[0161] É importante notar que, para o caso do composto 7A apresentado na tabela 1, os substituintes R2 e R3 formam uma ponte OCH₂O, fechando-se um anel de cinco membros e resultando no composto representado pela fórmula G2 a seguir:



Fórmula G2

[0162] Para os experimentos com camundongos descritos neste pedido de patente, os compostos foram administrados em todos os testes (rota-rod, campo aberto e labirinto em cruz elevado) na dose de 30 mg/kg e o composto referência (diazepam) foi testado na dose de 5 mg/kg. Entretanto, é importante entender que doses inferiores a 30 mg/kg ou superiores a 30 mg/kg também apresentam o mesmo efeito farmacológico.

[0163] Metodologia para o teste de desempenho rota-rod (rotarod performance)

[0164] O teste de desempenho rota-rod é um método estabelecido para avaliar danos motores e ataxia. No dia antes do teste, os animais foram treinados duas vezes para manter o equilíbrio por 5 minutos em um aparelho de rota-rod. A velocidade foi ajustada para 10 revoluções / minuto. Vinte e quatro horas depois, os camundongos foram tratados oralmente com os compostos sintetizados (30 mg/kg, p.o.) e diazepam (5 mg/kg, s.c.).

[0165] Os camundongos do grupo experimental foram colocados nos aparelhos rota-rod após 60 minutos da administração dos compostos sintetizados. Já o grupo controle (diazepam) foi colocado no aparelho rota-rod após 30 minutos da administração do diazepam.

[0166] O déficit neurológico foi avaliado pela inabilidade do animal permanecer no aparelho rota-rod para o período testado e registrou-se o número de quedas do animal.

[0167] Metodologia para o teste do campo aberto (open-field test)

[0168] Os camundongos receberam os compostos sintetizados (30 mg/kg p.o.) por via oral e diazepam (5 mg/kg, s.c.) por via subcutânea.

[0169] Os camundongos foram colocados individualmente na câmara de observação, 60 minutos após a administração oral (grupo experimental) e 20 minutos após a administração subcutânea (grupo controle – Diazepam). Tal câmara de observação estava dividida em 50 quadrados (5 cm X 5 cm). Os seguintes parâmetros foram analisados e quantificados:

[0170] A locomoção total (número total de cruzamentos com todas as patas), tempo de *grooming* (tempo gasto pelo camundongo para limpeza do corpo com as patas, boca e lavagem de rosto) e tempo de ficar apoiado em suas patas traseiras ou com suas patas dianteiras contra a parede da câmara de observação ou ao ar livre. Todos esses três parâmetros foram quantificados durante 5 minutos.

[0171] Metodologia para o teste no labirinto em cruz elevado (elevated plus-maze ou EPM)

[0172] O teste do labirinto em cruz elevado foi primeiramente desenvolvido em ratos (Pellow *et al.*, 1985) e depois adaptado para camundongos (Lister *et al.*, 1987). O teste usa o espaço aberto combinado com a elevação para gerar mudanças comportamentais predominantemente relacionadas à ansiedade. Baseia-se no comportamento relacionado à ansiedade de roedores e de animais pré-dispostos a esta condição no escuro e em espaços fechados e também está relacionado ao medo incondicional de alturas e espaços abertos.

[0173] O aparato era feito de material acrílico e consistia de dois braços abertos (30 cm x 5 cm x 15 cm) e dois braços fechados (30 cm x 5 cm x 15 cm), todos partindo de uma plataforma central (5 cm x 5 cm), formando então uma cruz. O aparato foi elevado a uma altura de 38,5 cm e colocado em uma sala com atenuação de ruídos.

[0174] O teste inicia-se colocando o animal do grupo experimental após 60 minutos da administração p.o. dos compostos sintetizados na plataforma central do labirinto, de face para um braço aberto. Para o grupo controle (Diazepam), foi realizado o mesmo procedimento, mas após 30 minutos da administração s.c. de diazepam.

[0175] A porcentagem de entradas nos braços abertos e o tempo gasto pelos animais nos braços abertos do aparelho foram coletados durante 5 minutos. Considerou-se que o animal entrou em um braço apenas quando todas as quatro patas do animal estavam no braço.

[0176] A porcentagem de entradas nos braços abertos foi calculada de acordo com a fórmula a seguir, onde NEOA é o número de entradas com braços abertos e TNE é o número total de entradas:

$$\text{Porcentagem de entradas nos braços abertos} = (\text{NEOA} / \text{TNE}) \times 100$$

[0177] Testes de toxicidade aguda para os compostos testados

[0178] Os testes de toxicidade foram conduzidos conforme o que preconizam a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) no que se refere aos testes com compostos químicos.

[0179] Assim, os compostos sintetizados foram administrados oralmente em doses crescentes até atingir 2000 mg/kg. O comportamento animal foi observado durante 5 horas a partir da administração dos compostos e monitorados até o 14º dia. A toxicidade aguda foi expressa como sendo a dose necessária em g/kg de massa corpórea para causar a morte em 50% dos animais testados (LD₅₀).

[0180] Todos os grupos experimentais foram compostos por 6 animais. Os resultados experimentais são apresentados como a média \pm SEM (desvio padrão da média), para todos os testes realizados com os animais. Significância estatística entre os grupos foi realizada pela aplicação da análise de variância simples (one-way ANOVA) seguido do teste de Bonferroni e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O LD₅₀ estimado foi obtido pelo ajuste dos dados representado a porcentagem de mortes com doses crescentes de compostos até 2000 mg/kg e calculado pelo método de regressão não-linear usando o software *Graph Pad Prism* versão 5.0 (San Diego, CA, USA).

[0181] Resultados experimentais do teste de desempenho rota-rod (rotarod performance)

[0182] Os resultados experimentais do teste de desempenho rota-rod estão ilustrados na figura 2, onde é possível observar que todos os compostos testados, exceto o composto 7B, apresentou um aumento no número de quedas, indicando comprometimento motor causado pelos compostos.

[0183] Os resultados indicam que os compostos 7A e 7C foram os mais efetivos neste teste, com um aumento no número de quedas de, aproximadamente, 190%. A comparação dos resultados experimentais foi em relação ao grupo controle. Os resultados indicam que todos os compostos testados mostram potencial de relaxamento muscular e/ou atividade sedativa, enquanto o composto 7B é inefetivo.

[0184] Resultados experimentais do teste do campo aberto (open-field test)

[0185] Os resultados experimentais teste do campo aberto mostraram que todos os compostos testados, à exceção do composto 7B, diminuíram a deambulação e a permanência em pé (Figuras 3 e 4). Compostos 7E e 7F foram os mais efetivos na redução do número de quadrados explorados (aproximadamente 50%) e o tempo de permanência em pé (aproximadamente 55%). Deambulação e a permanência em pé podem ser consideradas como indicadores da atividade locomotora e comportamento exploratório (Bom *et al.*, 1979). Portanto, sugere-se que os compostos diminuem as atividades locomotora e exploratória dos camundongos.

[0186] Todos os compostos testados, à exceção de 7B, demonstram a influência negativa no comportamento exploratório, conforme mostram as figuras 3 e 4. É relevante notar da literatura científica (Archer, J., 1973) que a elevada emotividade inibe a exploração e, desse modo, esta diminuição do comportamento exploratório poderia ser consequência do estado emocional.

[0187] Entretanto, no teste de desempenho rota-rod foi observado um aumento no número de quedas (figura 2) pelos compostos testados, o que indica que a redução no comportamento exploratório está relacionada ao comprometimento motor e não a um estado emocional. Tais dados confirmam os resultados obtidos no teste rota-rod, indicando que os compostos possuem potencial para relaxamento muscular e/ou atividade sedativa.

[0188] *Grooming* é o comportamento de “manutenção” em que é especificamente estimulado em situações nas quais um animal está num conflito induzido por estresse ou em uma frustração. Nesta situação, *grooming* deve ter o papel de restabelecer a homeostase do animal (Gispen e Isaacson, 1981).

[0189] *Grooming* está positivamente correlacionado com a emotividade (File e Wardill, 1975). Na figura 5, os compostos 7E e 7F indicam a redução no tempo de grooming (58% e 37%, respectivamente), o que indica uma influencia no estado emotivo/emocional dos animais.

[0190] **Resultados experimentais do teste no labirinto em cruz elevado (*elevated plus-maze*)**

[0191] Os resultados experimentais do teste no labirinto em cruz elevado estão indicados nas figuras 6 e 7. Os testes no labirinto em cruz elevado mostram que os compostos 7E, 7F e diazepam (B) induziram a uma porcentagem mais elevada de entradas nos braços abertos (48%, 44% e 50%, respectivamente) e mais tempo gasto nos braços abertos quando comparado ao grupo controle (respectivamente 92%, 64% e 109% de aumento quando comparado ao grupo controle). Estes resultados cooperam com os resultados obtidos na análise do tempo de *grooming* no teste de campo aberto, indicando claramente o efeito ansiolítico produzido pelos compostos 7E e 7F.

[0192] Um efeito ansiolítico é sugerido quando o composto químico testado aumenta o número de vezes que o animal entra nos braços abertos do aparelho, mas sem alterar o número total de entradas nos braços (Mora *et al.*, 2005). Em camundongos tratados, um significativo aumento foi encontrado tanto na porcentagem de entradas e no tempo gasto nos braços abertos do labirinto em T. Desse modo, os compostos 7E e 7F indicam que possuem um perfil similar aos fármacos ansiolíticos como, por exemplo, mas não se limitando, o diazepam.

[0193] Todos os compostos descritos neste pedido de patente foram avaliados pela toxicidade aguda em camundongos. Nenhum sintoma de intoxicação foi observado nos animais (desorientação, hiperatividade, piloereção e hiperventilação). Os compostos investigados não foram tóxicos após a administração oral ($LD_{50} > 2000$ mg/kg).

[0194] Além disso, os inéditos compostos testados 2-benzil-2-cloromalonatos sódicos, que foram preparados conforme o processo de 4 etapas descrito anteriormente neste pedido de patente, apresentaram excelente solubilidade em água e características importantes para a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

[0195] Os resultados obtidos indicam o potencial de uso como agentes terapêuticos em diversas desordens psicológicas compreendendo ansiedade, depressão, dentre outras. Além disso, verifica-se, com base nos resultados obtidos, que o composto 7E é o mais efetivo e, em segundo lugar, o composto

7F. Os compostos 7A e 7C mostram uma atividade intermediária, enquanto o composto 7D possui baixa atividade e o composto 7B é o menos efetivo.

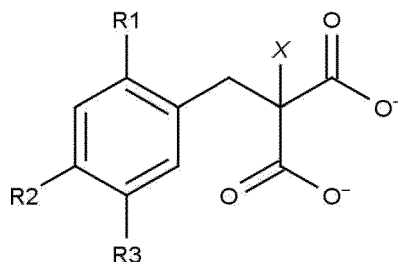
[0196] Assim, os resultados dos testes experimentais sugerem que a cloração do anel aromático é importante para a atividade, especialmente quando o grupo Cl está presente na posição orto.

[0197] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

COMPOSTOS DERIVADOS DE 2-BENZIL-2-HALOGENOMALONATOS, COMPOSIÇÃO, USO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

1. Composto **caracterizado** por ser representado pela fórmula I



fórmula I

onde X é um halogênio

e em que:

R1 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nCH(CH_3)_2$, e $-O(CH_2)_nC(CH_3)_3$;

R2 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_nC(CH_3)_3$ e R2 podendo estar ligado a R3 formando o grupo $-OCH_2O-$;

R3 é selecionado do grupo consistindo de halogênios, -H, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nCH(CH_3)_2$, e $-O(CH_2)_nC(CH_3)_3$;

em que n é um número inteiro que varia de 0 a 5;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser representado pela fórmula I e em que:

a) R1 = -F, -Cl, -Br, -I, -H ou $-O(CH_2)_nCH_3$;

b) R2 = -H, -F, -Cl, $-O(CH_2)_nCH_3$ ou R2 é ligado a R3 formando o grupo $-OCH_2O-$;

c) R3 = -F, -Cl, -Br, -I, -H ou $-O(CH_2)_nCH_3$;

em que n varia de 0 a 5;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** por ser representado pela fórmula I em que:

a) $R_1 = F, Cl, H$ ou $O(CH_2)_nCH_3$;

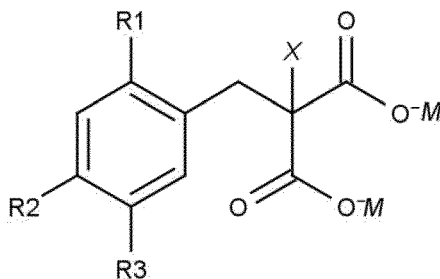
b) $R_2 = F, Cl, H, O(CH_2)_nCH_3$ ou R_2 é ligado a R_3 formando o grupo $-OCH_2O-$; e

c) $R_3 = H, F$ ou Cl ;

em que n varia de 0 a 3

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

4. Composto **caracterizado** por ser representado pela fórmula II:



fórmula II

onde X é um halogênio e M é um contra-íon metal alcalino e em que:

a) $R_1 = H$ ou F , $R_2 = H$ ou F e $R_3 = H$ ou F ;

b) $R_1 = H$ ou F , $R_2 = OCH_3$ e $R_3 =$ halogênio;

c) $R_1 = OCH_2CH_3$, $R_2 = H$ ou F e $R_3 =$ halogênio;

d) $R_1 =$ halogênio, $R_2 = H$ ou F e $R_3 = H$ ou F ;

e) $R_1 = H$ ou F , $R_2 =$ halogênio ou F e $R_3 = H$ ou F ; ou

f) $R_1 =$ halogênio e R_2 é ligado a R_3 formando o grupo $-OCH_2O-$.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** por ser representado pela fórmula II e em que:

a) $R_1 = H$, $R_2 = H$ e $R_3 = H$;

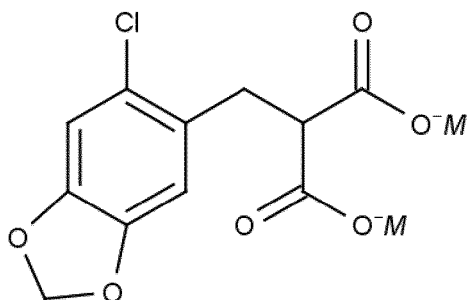
b) $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$ e $R_3 = Cl$;

c) $R_1 = OCH_2CH_3$, $R_2 = H$ e $R_3 = Cl$;

d) $R_1 = Cl$, $R_2 = H$ e $R_3 = H$;

e) $R_1 = H$, $R_2 = Cl$ e $R_3 = H$; ou

f) é o composto de fórmula III



fórmula III

quando R1 = Cl e R2 é ligado a R3 formando o grupo -OCH₂O-;

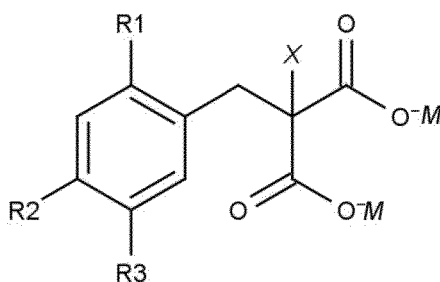
6. Composto, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **caracterizado** por ser representado pela fórmula II e em que o halogênio X é escolhido do grupo consistindo de Cl, Br, I e F e o contra-íon metal alcalino é escolhido do grupo consistindo de: Li⁺, Na⁺ e K⁺.

7. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender:

a) pelo menos um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6; e

b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo composto ser representado pela fórmula II:



fórmula II

onde X = Cl e M = Li⁺, Na⁺ ou K⁺ e em que:

a) R1 = H, R2 = H e R3 = H;

b) R1 = H, R2 = OCH₃ e R3 = Cl;

c) R1 = OCH₂CH₃, R2 = H e R3 = Cl;

d) R1 = Cl, R2 = H e R3 = H;

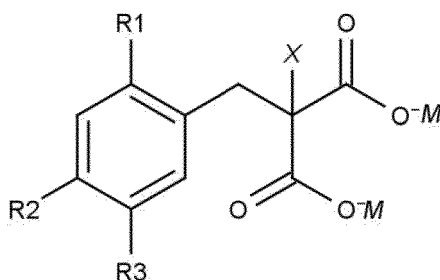
e) R1 = H, R2 = Cl e R3 = H; ou

f) R1 = Cl e R2 é ligado a R3 formando o grupo -OCH₂O-;

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

9. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** por ser no preparo de uma composição farmacêutica de efeito farmacológico ansiolítico e/ou tranquilizante e/ou sedativo.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pela composição farmacêutica compreender pelo menos o composto de fórmula II



fórmula II

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pela composição farmacêutica compreender um composto de fórmula II e em que X = Cl e M = Li⁺, Na⁺ ou K⁺ e em que:

a) R1 = H, R2 = H e R3 = H;

b) R1 = H, R2 = OCH₃ e R3 = Cl;

c) R1 = OCH₂CH₃, R2 = H e R3 = Cl;

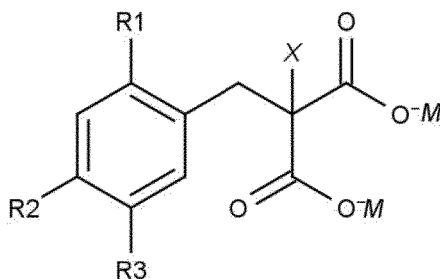
d) R1 = Cl, R2 = H e R3 = H;

e) R1 = H, R2 = Cl e R3 = H; ou

f) R1 = Cl e R2 é ligado a R3 formando o grupo -OCH₂O-;

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

12. Processo de obtenção dos compostos representados pela fórmula II



fórmula II

onde $X = \text{Cl}$ e $M = \text{Li}^+$, Na^+ ou K^+ e em que:

- a) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- b) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{OCH}_3$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- c) $\text{R1} = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{Cl}$;
- d) $\text{R1} = \text{Cl}$, $\text{R2} = \text{H}$ e $\text{R3} = \text{H}$;
- e) $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R2} = \text{Cl}$ e $\text{R3} = \text{H}$; ou
- f) $\text{R1} = \text{Cl}$ e R2 é ligado a R3 formando o grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

caracterizado por compreender as etapas de:

1) Reagir os compostos definidos pela fórmula (A) com o composto de fórmula (B) na presença de uma mistura de solventes organicamente aceitável, sob refluxo;

2) Reagir o produto obtido na etapa 1), produto este definido pela fórmula (C), com um agente redutor em um solvente organicamente aceitável;

3) Reagir o produto obtido na etapa 2), produto este definido pela fórmula (D), com um reagente definido pela fórmula (E); e

4) Realizar a hidrólise do produto obtido na etapa 3), produto este definido pela fórmula (F), em presença de uma base de metal alcalino e água, obtendo-se um composto definido pela fórmula (G).

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo agente redutor da etapa 2) ser borohidreto de sódio ou borohidreto de potássio e o solvente organicamente aceitável ser etanol.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pela base de metal alcalino da etapa 4) ser hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

FIGURAS

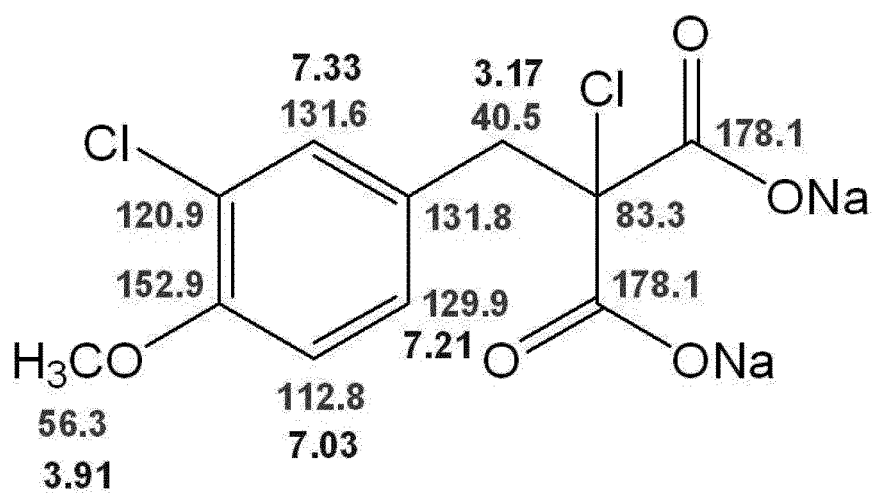


Figura 1

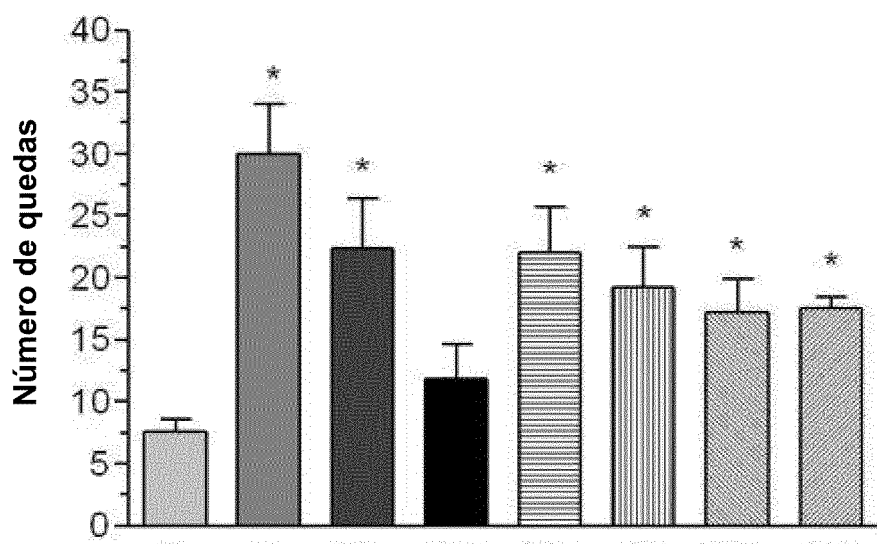


Figura 2

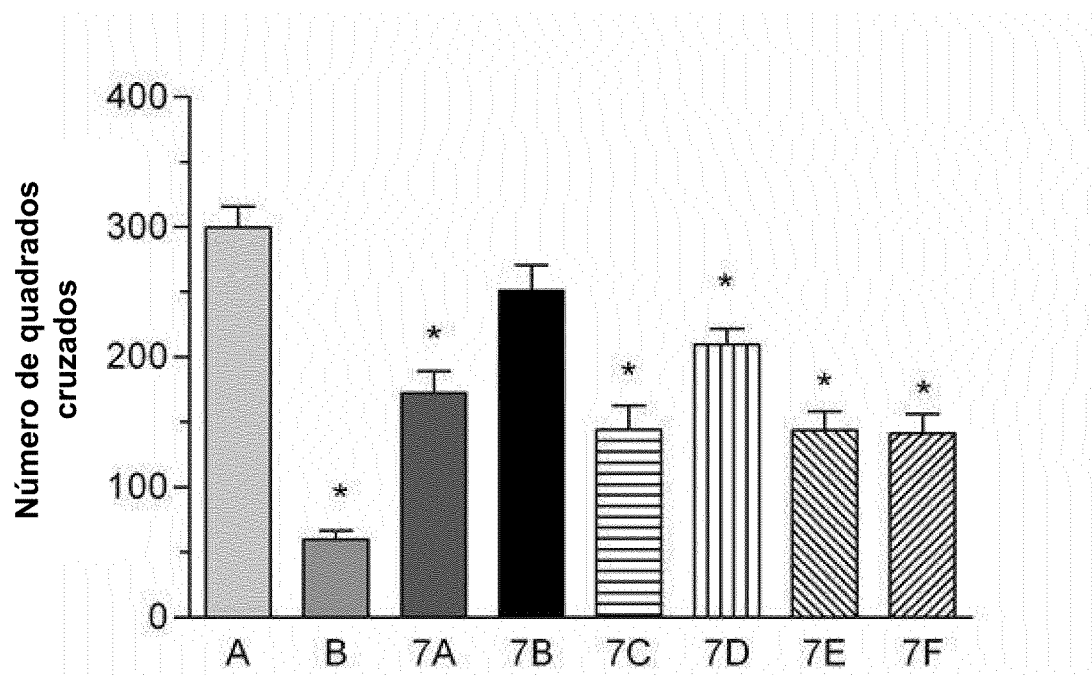


Figura 3

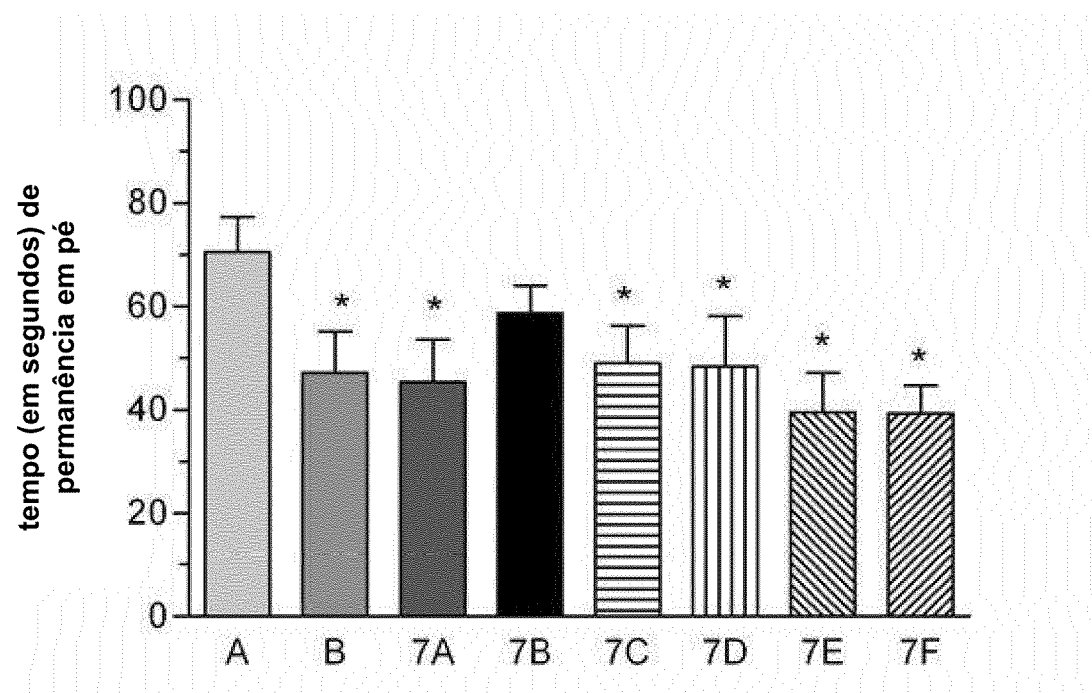


Figura 4

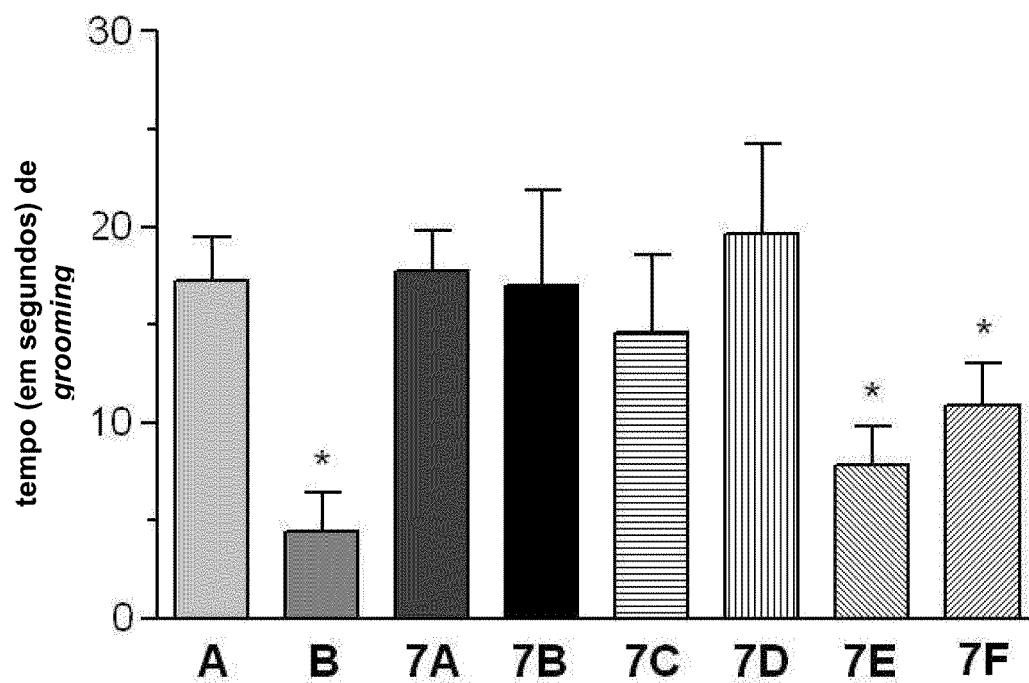


Figura 5

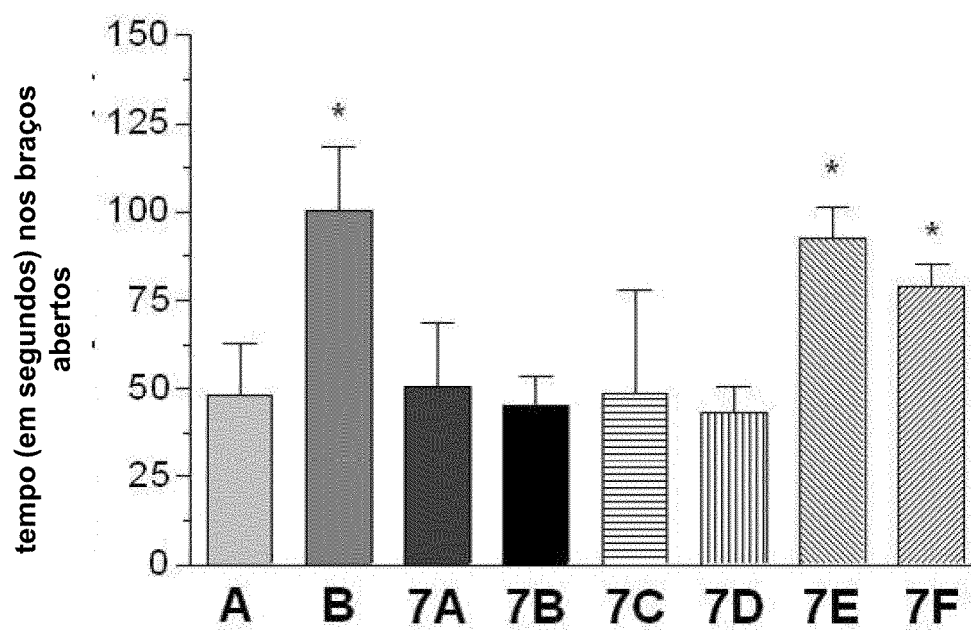


Figura 6

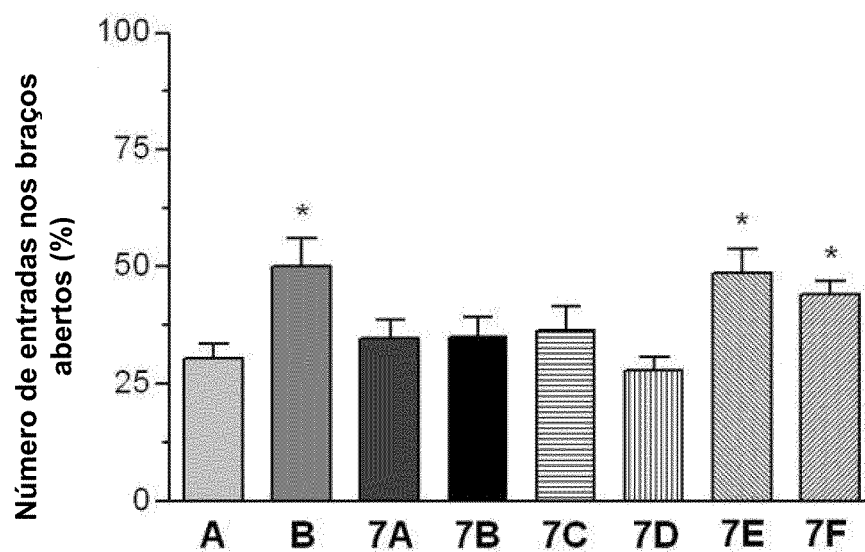


Figura 7

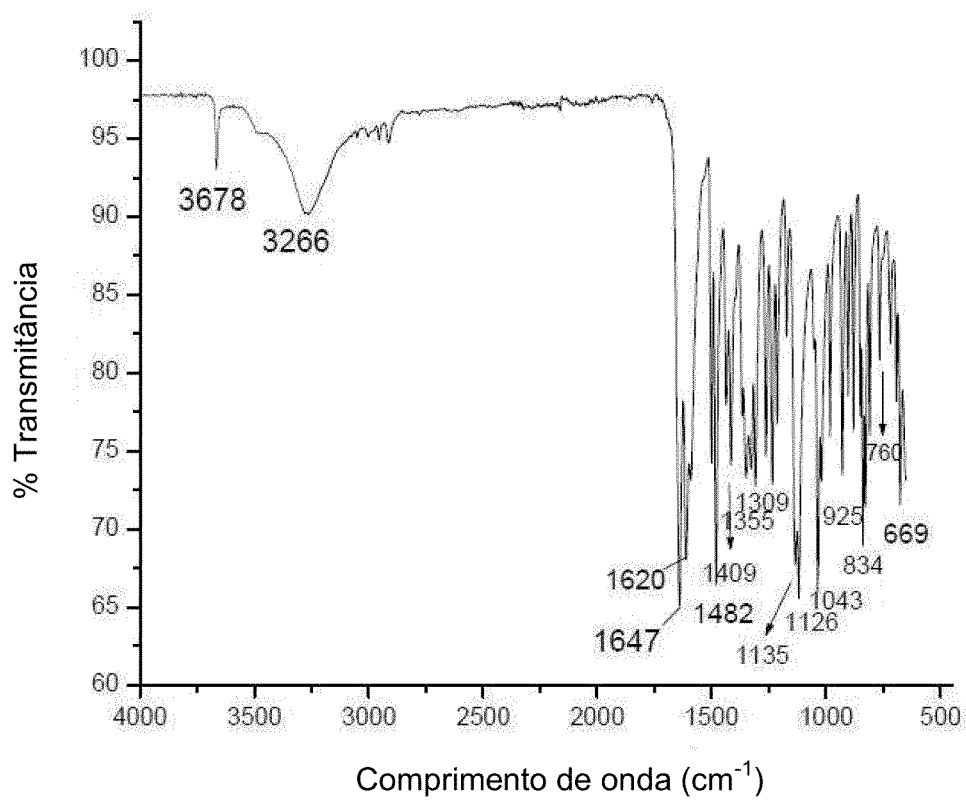


Figura 8

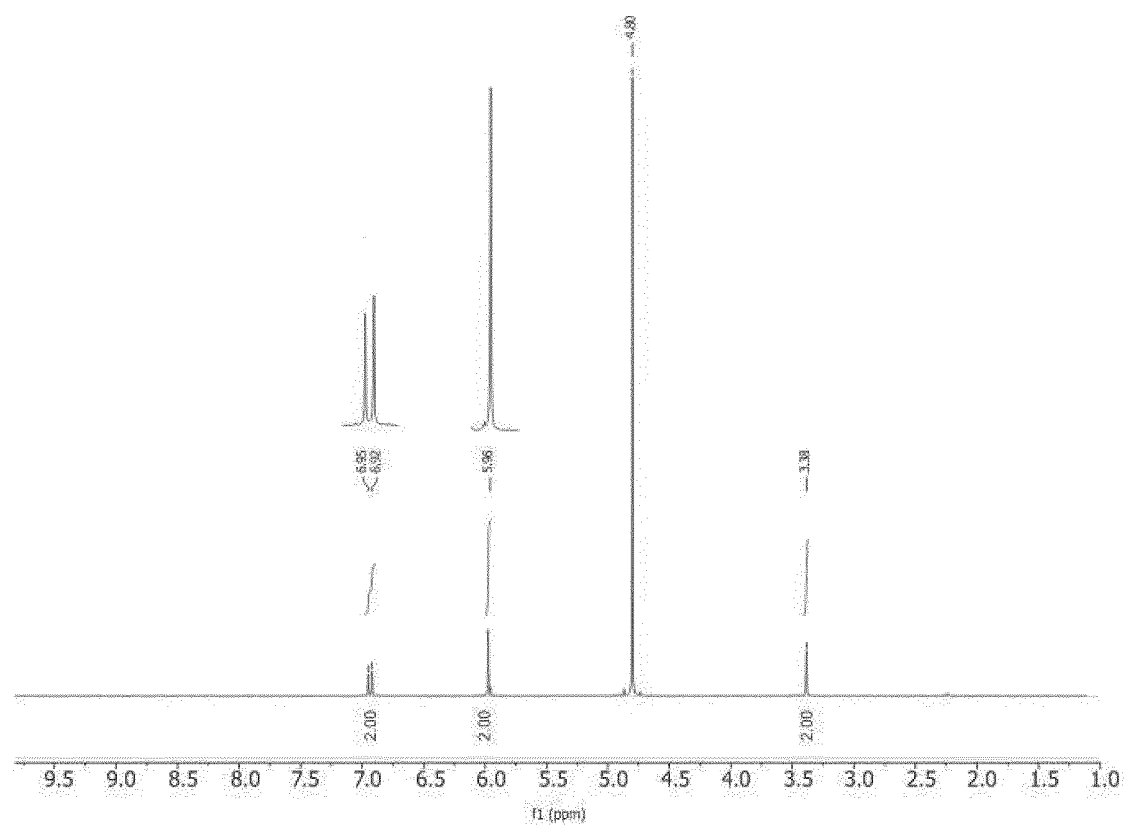


Figura 9

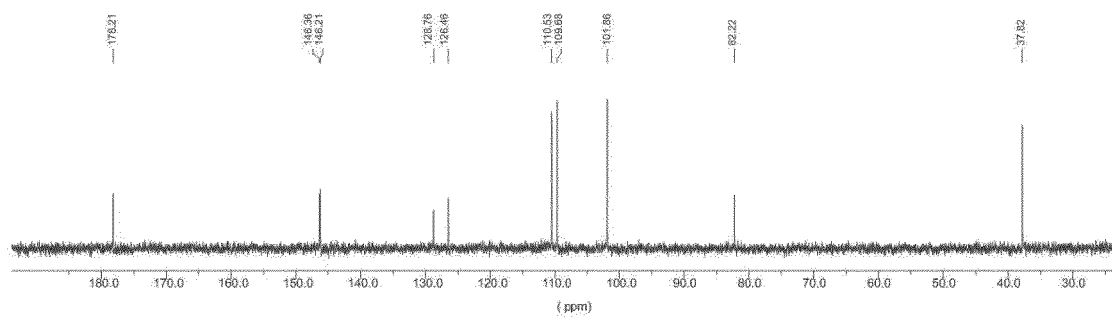


Figura 10

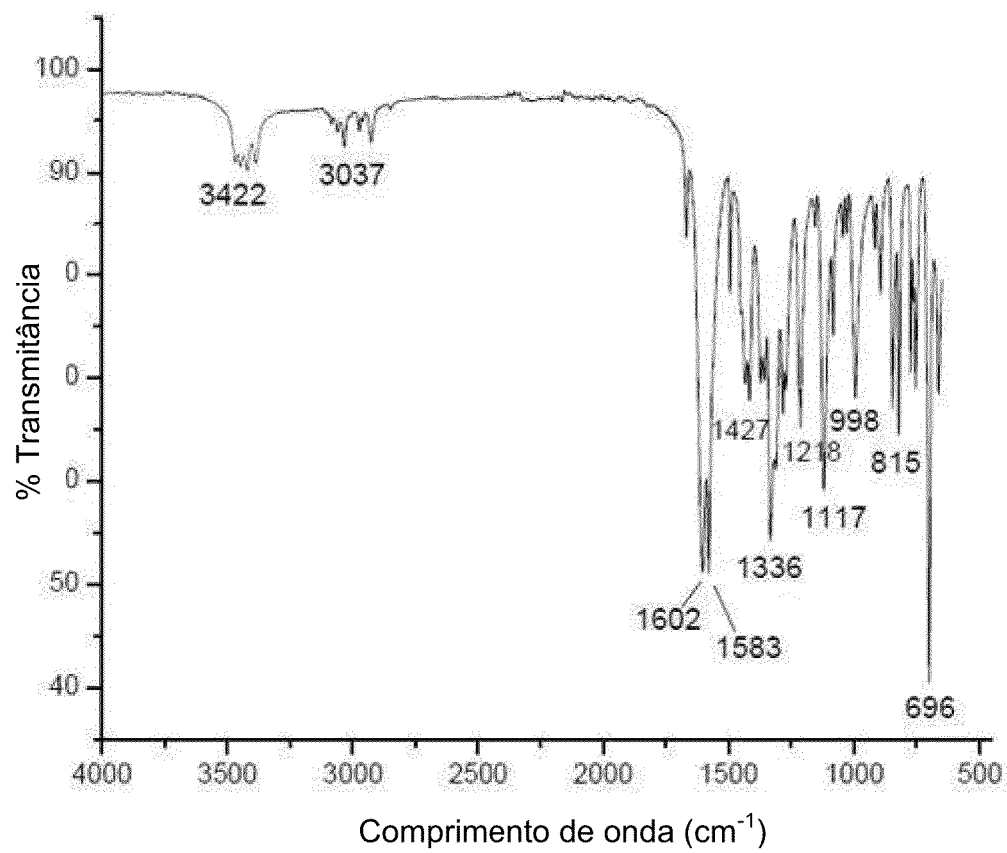


Figura 11

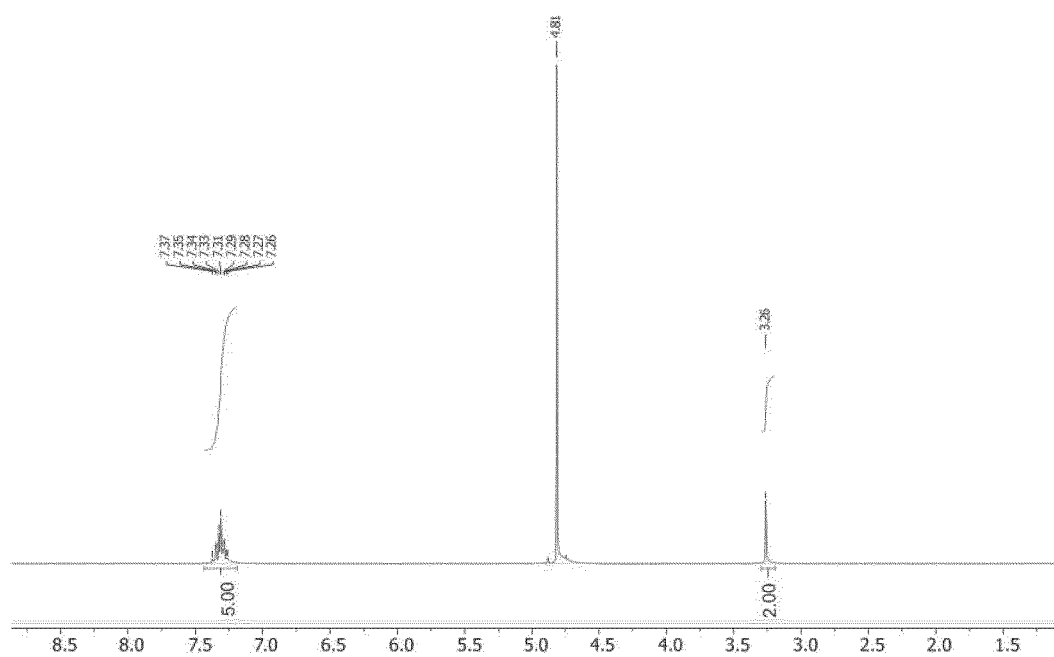


Figura 12

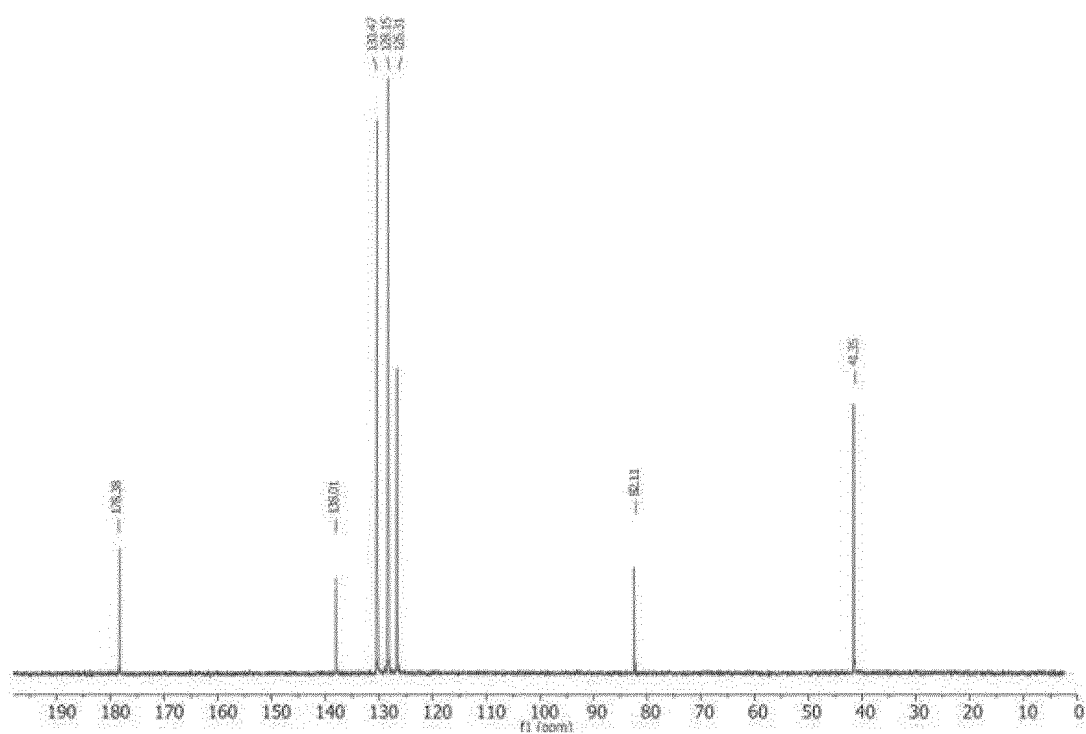


Figura 13

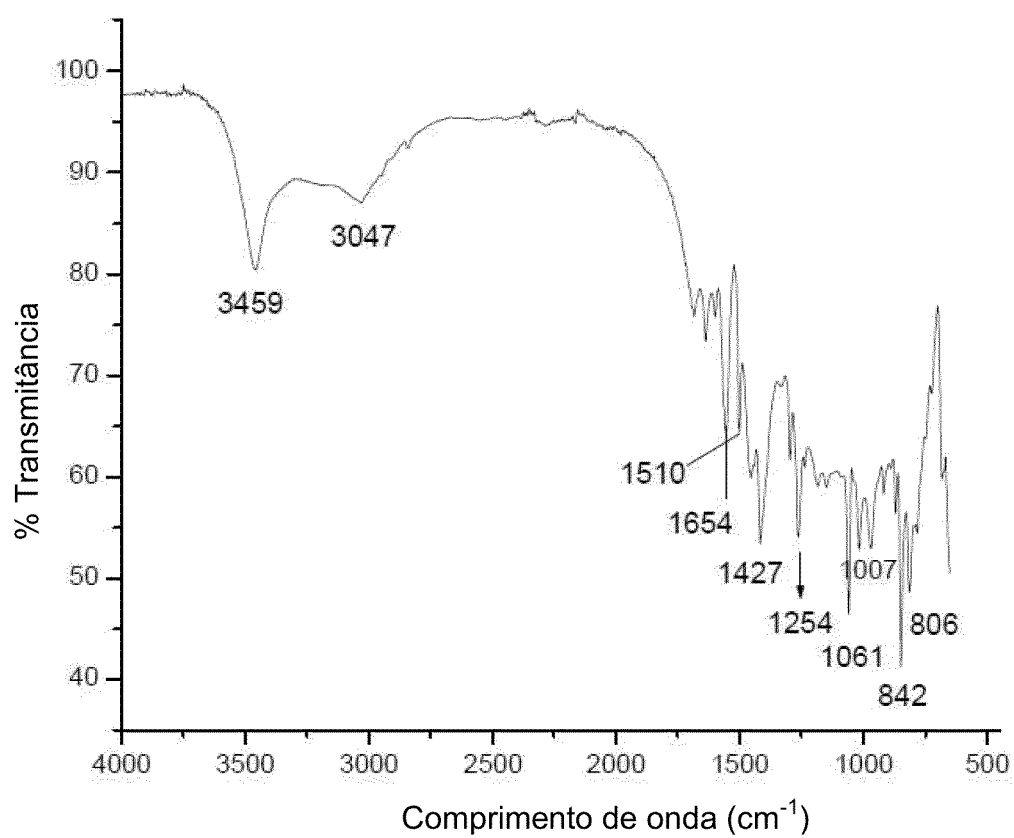


Figura 14

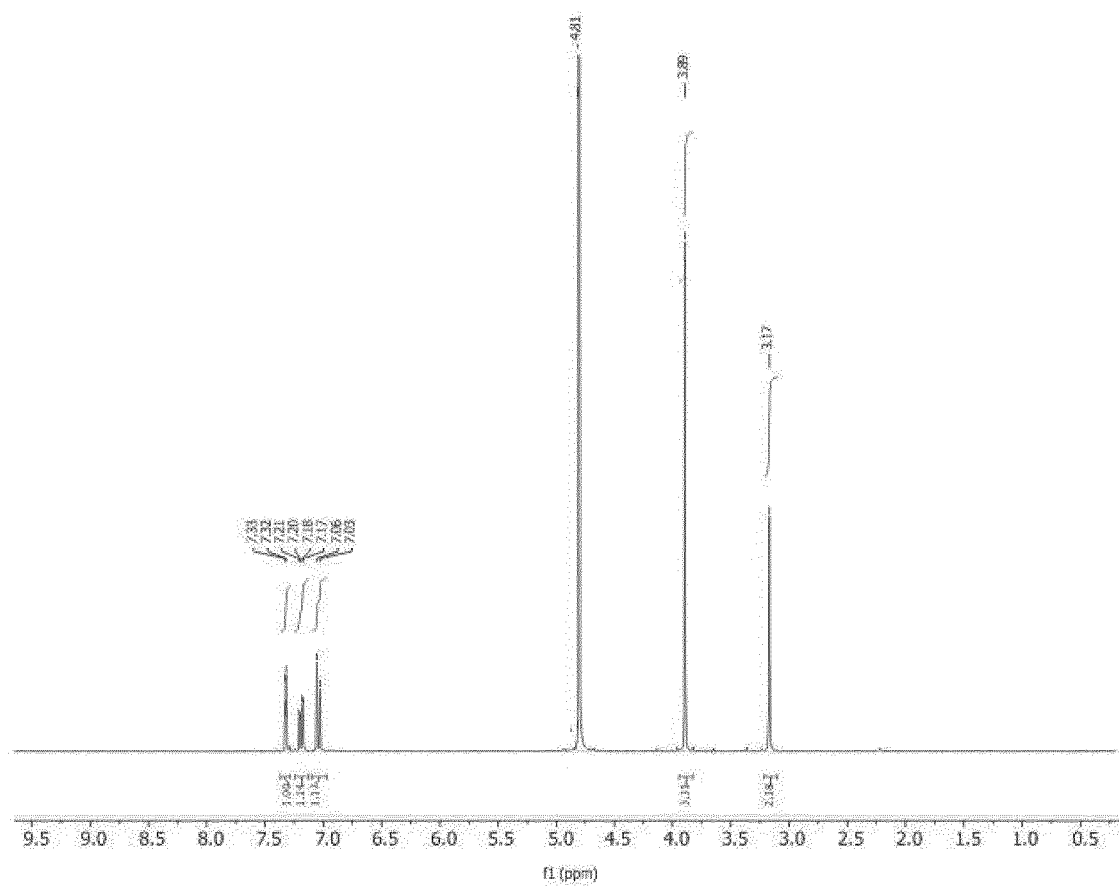


Figura 15

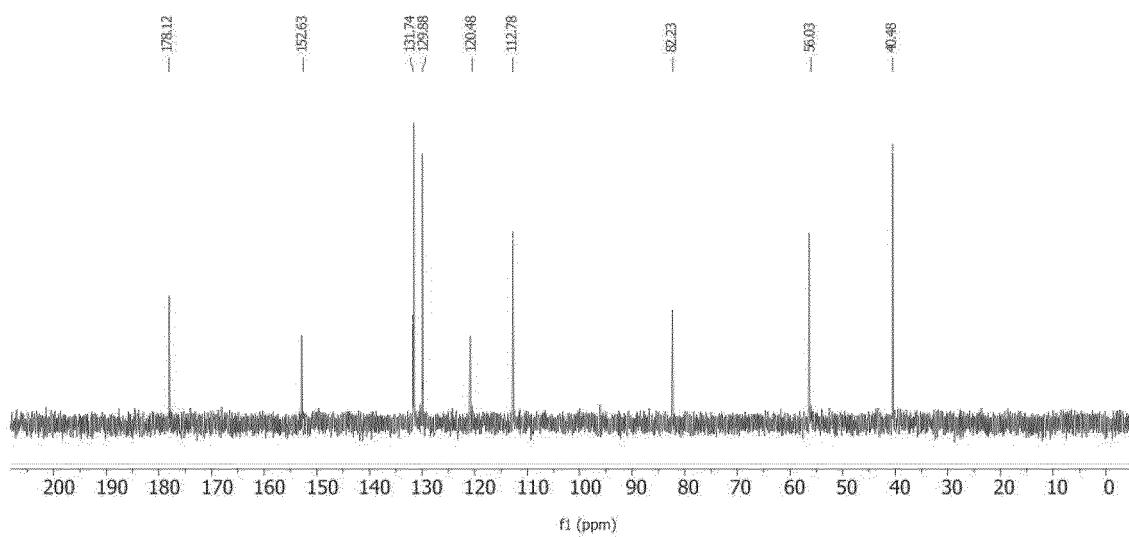


Figura 16

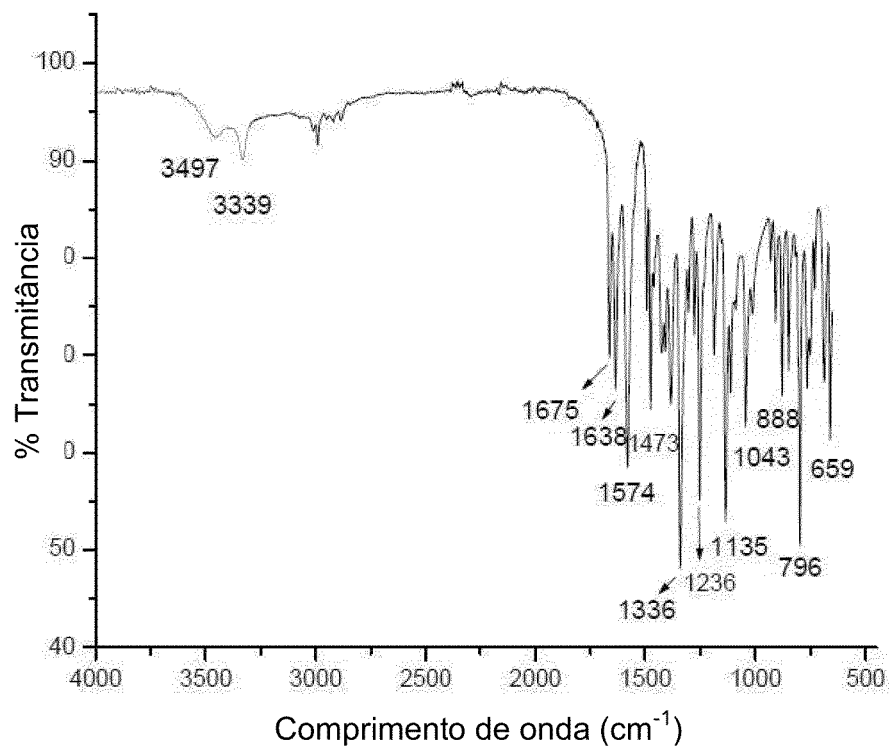


Figura 17

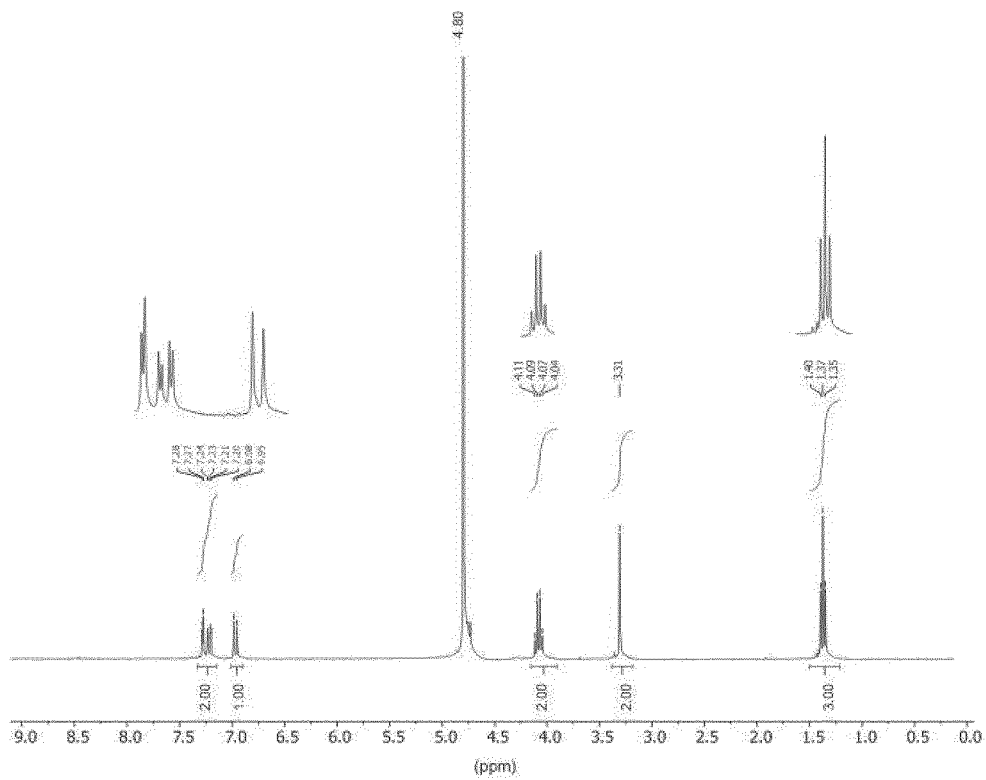


Figura 18

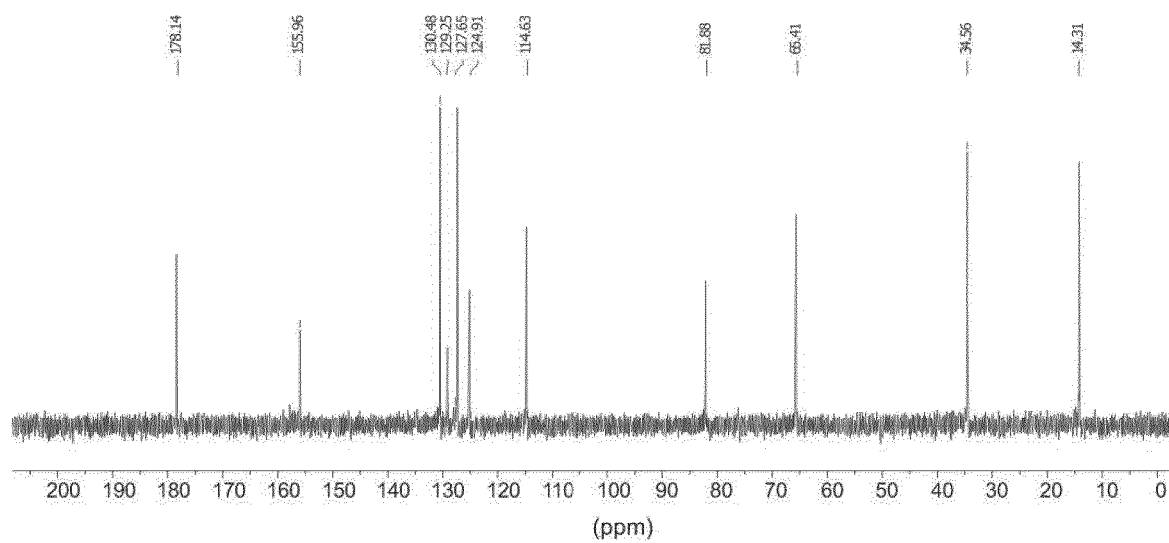


Figura 19

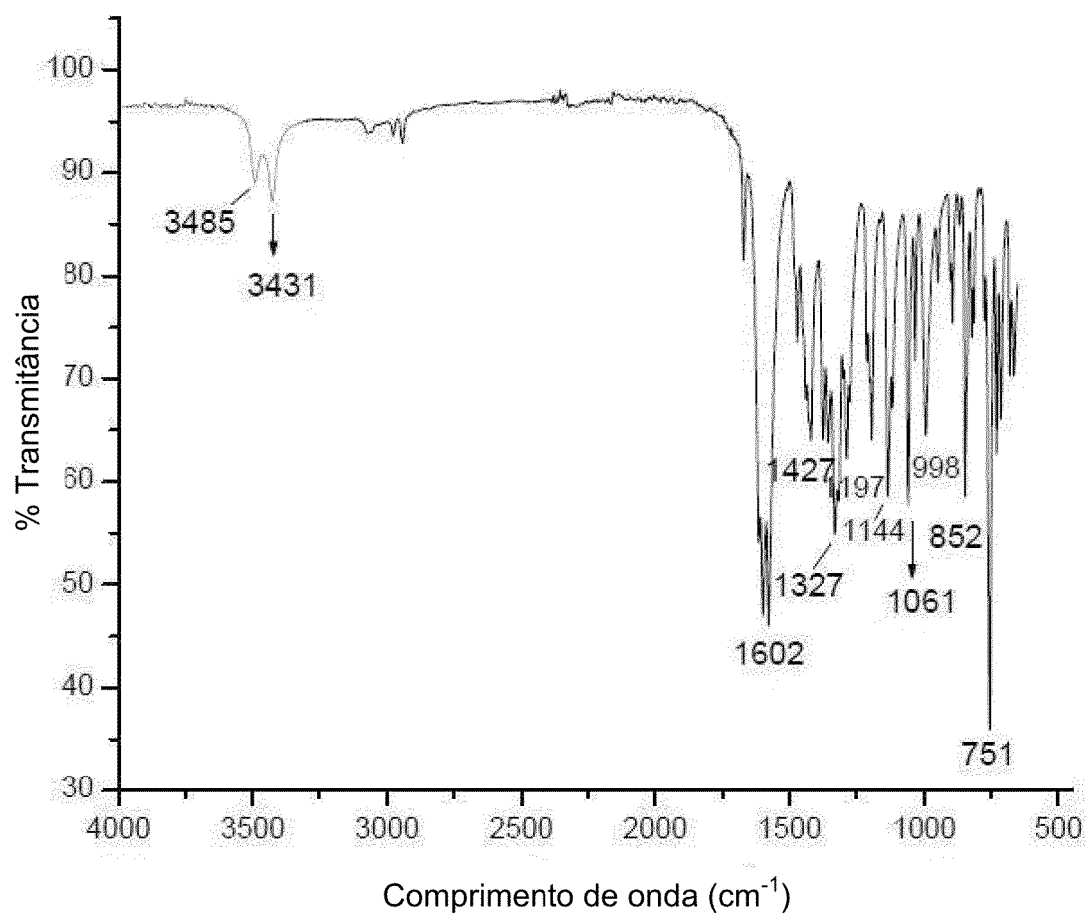


Figura 20

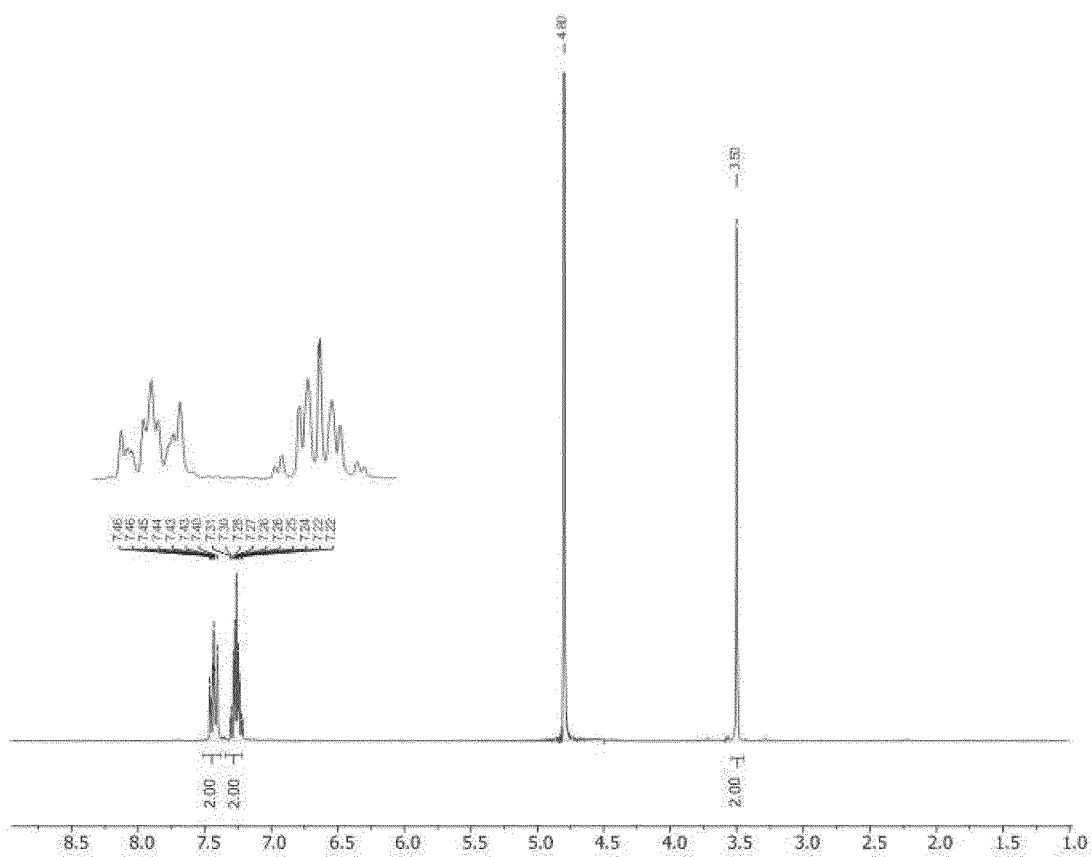


Figura 21

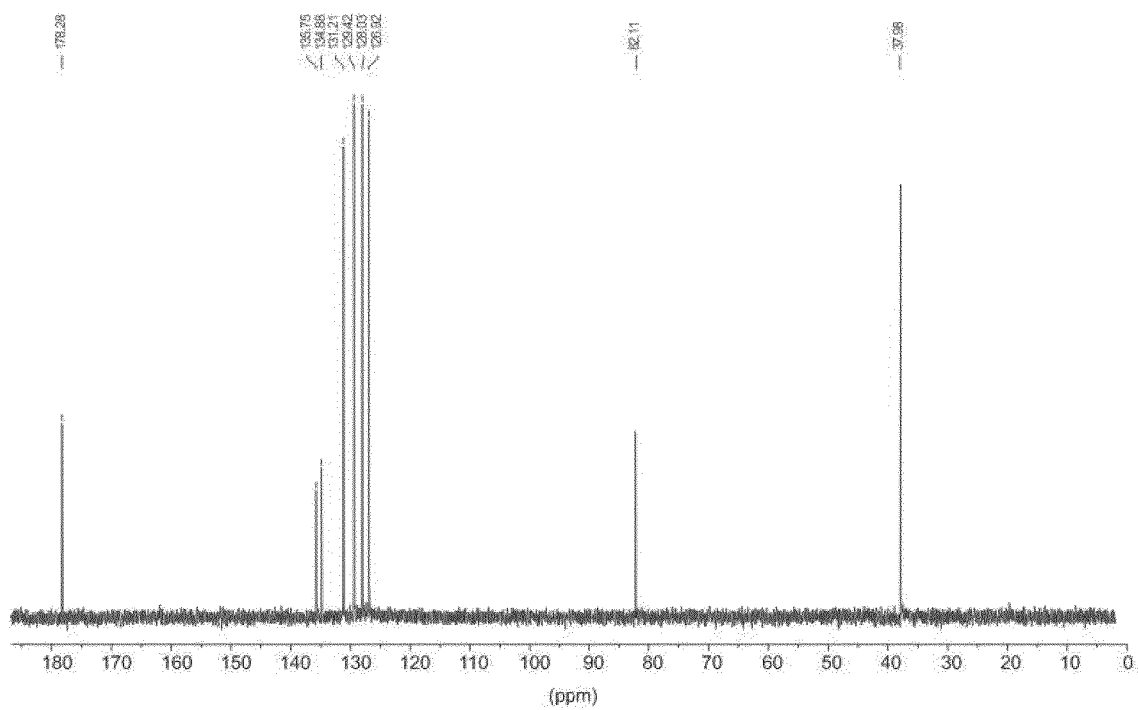


Figura 22

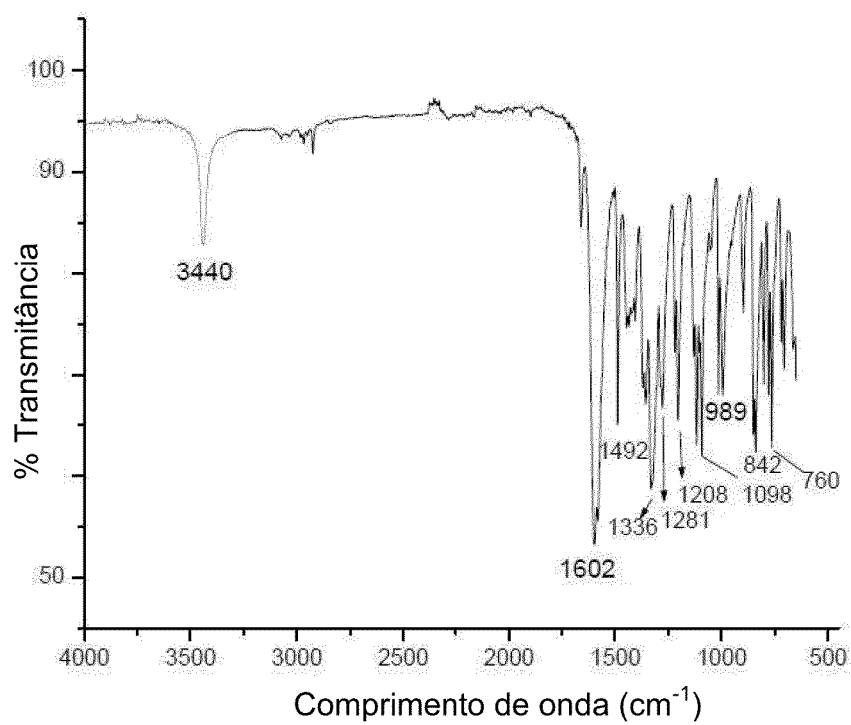


Figura 23

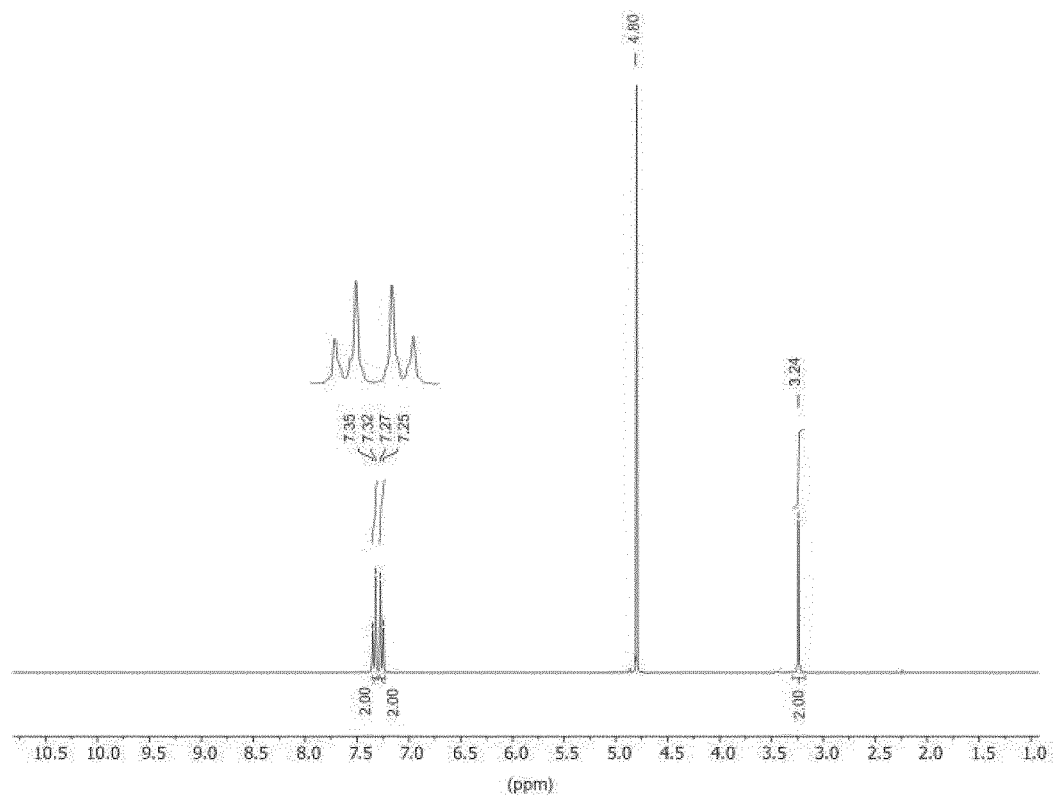


Figura 24

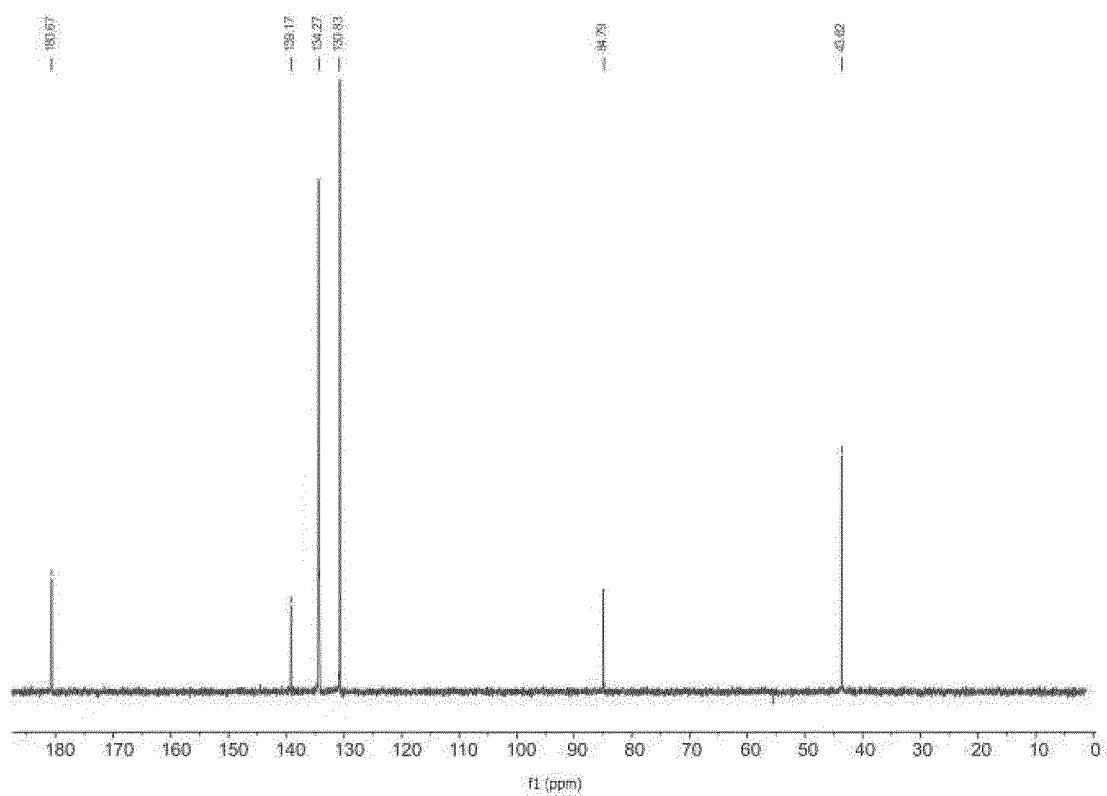


Figura 25

RESUMO

COMPOSTOS DERIVADOS DE 2-BENZIL-2-HALOGENOMALONATOS, COMPOSIÇÃO, USO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

A presente invenção descreve compostos derivados de 2-benzil-2-halogenomalonatos com efeito depressor no sistema nervoso central (SNC), composições compreendendo os ditos compostos, o uso dos compostos e o processo de obtenção dos referidos compostos. A presente invenção situa-se nos campos da química, farmácia e medicina.